

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Valor pronóstico de la monitorización de 24 horas de
la presión arterial en el ictus isquémico agudo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Almudena Parra Arroyo

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-695-0760-5

© Almudena Parra Arroyo, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**VALOR PRONÓSTICO DE LA
MONITORIZACIÓN DE 24 HORAS
DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL
ICTUS ISQUÉMICO AGUDO**

Almudena Parra Arroyo

Madrid 2011

A mis padres

A Luisa

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud a las personas que han contribuido a la realización de este trabajo.

Al Dr. Perezagua Clamagirand por su cercanía, disposición y experiencia.

Al Dr. Rodríguez García por su sabiduría, claridad mental y exhaustividad.

Al Dr. Tenías Burillo por sus amplios conocimientos en investigación, su ánimo y por hacer sencillo lo difícil.

A mi familia, incluidos los que ya se han ido y nos cuidan desde algún lugar.

Al Dr. Romero Muñoz porque por su capacidad de trabajo, espíritu científico y ánimo inquebrantable es un ejemplo a seguir.

A la Dirección médica por poner los medios necesarios para poder llevar a cabo este trabajo.

Al equipo de I.D.F.

A todos mis compañeros de Medicina Interna en especial a Antonio Martín, por su apoyo y tender siempre una mano.

A Carmen Madrid, Miguel Angel Villanueva, Antonio Paule, José Plaza, Eusebio Crespo e Ignacio Rueda por su colaboración. A M^a José Rodríguez por sus ánimos.

A todos los trabajadores del Hospital Mancha-Centro.

A los pacientes de Castilla-La Mancha.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetil salicílico.
AIT: accidente isquémico transitorio.
ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.
BNP: brain natriuretic peptide (péptido natriurético cerebral).
DE: desviación estándar.
DM: diabetes mellitus.
FA: fibrilación auricular.
FC: frecuencia cardíaca.
FSC: flujo sanguíneo cerebral.
HBPM: heparina de bajo peso molecular.
HTA: hipertensión arterial.
HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.
IAM: infarto agudo de miocardio.
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
IMC: índice de masa corporal.
IMVI: índice de masa ventricular izquierda.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
LDH: lactato deshidrogenasa.
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.
MVI: masa ventricular izquierda.
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PA: presión arterial.
PAD: presión arterial diastólica.
PAM: presión arterial media.
PAS: presión arterial sistólica.
PCR: proteína C reactiva.
PIC: presión intracraneal.
PP: presión de pulso o presión diferencial.
PPC: presión de perfusión cerebral.
RM: resonancia magnética nuclear.
RR: riesgo relativo.
Rt-PA: activador tisular del plasminógeno recombinante.
RVC: resistencias vasculares cerebrales.
SNC: sistema nervioso central.
SNS: sistema nervioso simpático.
TC: tomografía computarizada.
TSA: troncos supraaórticos.
VI: ventrículo izquierdo.
VSG: velocidad de sedimentación globular.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	6
1. Ictus isquémico	8
1.1. Definición e impacto global.....	8
1.2. Clasificación	9
1.3. Factores de riesgo	11
1.3.1. Modificables.....	13
1.3.2. No modificables.	17
1.4. Diagnóstico.	17
1.5. Tratamiento.	19
2. La presión arterial. Monitorización de 24 horas.	20
2.1. Tipos de medida de la presión arterial.....	20
2.1.1. Medida clínica aislada.....	21
2.1.2. Monitorización de 24 horas.	21
2.2. Ritmo circadiano de la presión arterial.....	22
2.3. Riesgo vascular. Valor pronóstico de la monitorización.	23
3. La presión arterial durante la fase aguda del ictus isquémico.....	24
3.1. Fisiología cerebrovascular.....	24
3.1.1. Autorregulación cerebral normal.	24
3.1.2. Autorregulación cerebral en el ictus.	25
3.1.3. Penumbra isquémica.	27
3.2. Prevalencia, etiología e historia natural de la hipertensión después del ictus.....	27

3.3. La presión arterial como factor pronóstico durante la fase aguda.....	28
3.4. Otros factores pronósticos durante la fase aguda.....	29
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	30
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
1. Diseño del estudio.	33
2. Ámbito del estudio.....	33
3. Población de estudio.....	33
3.1. Criterios de selección.	33
3.2. Tamaño de la muestra.	35
3.3. Aspectos éticos.....	35
4. Variables del estudio.....	35
4.1. Variable indicadora de resultado o dependiente. Escala de Rankin.	35
4.2. Variables independientes.....	36
4.2.1. Variable explicativa (presión arterial). Monitorización de la presión arterial de 24 horas.	36
4.2.2. Variables de control.	38
5. Instrumentos de medida.	42
6. Fuentes de información y recogida de datos.....	46
7. Análisis estadístico.....	46
IV. RESULTADOS.....	49
1. Análisis descriptivo	50
1.1. Características generales.....	50
1.2. Características demográficas.	50
1.3. Factores de riesgo.	51

1.4. Evaluación clínica al ingreso	52
1.5. Evaluación funcional al ingreso. Índice de Barthel.....	52
1.6. Evaluación neurológica.....	52
1.7. Evaluación radiológica.....	53
1.8. Clasificación.	53
1.9. Evaluación funcional al alta. Escala de Rankin.....	54
1.10. Medida de la presión arterial.....	55
1.11. Variables analíticas.....	67
1.12. Variables ecocardiográficas.....	69
 2. Análisis bivalente.....	 70
2.1. Características demográficas y dependencia al alta.	70
2.2. Evaluación clínica y dependencia al alta.	73
2.3. Evaluación neurológica y dependencia al alta.	73
2.4. Evaluación radiológica y dependencia al alta.	74
2.5. Clasificación y dependencia al alta.	75
2.6. Medida de la presión arterial y dependencia al alta.	81
2.7. Variables analíticas y dependencia al alta.	84
2.8. Variables ecocardiográficas y dependencia al alta.	85
 3. Análisis multivariante	 87
3.1. Variables predictoras.....	87
3.2. Modelos multivariantes.....	88

V. DISCUSIÓN.....	94
1. Presión arterial en la fase aguda del ictus isquémico.	95
2. Presión arterial clínica frente a monitorización continua de la presión arterial.....	96
3. Variabilidad de la presión arterial.....	98
4. Ritmo circadiano de la presión arterial.....	100
5. Significado de la evolución de la presión arterial en los primeros días sobre el pronóstico.....	102
6. Frecuencia cardíaca y su relación con el pronóstico.....	110
7. Otras variables clínicas relacionadas con el pronóstico.....	112
8. Variables analíticas y pronóstico del ictus isquémico.....	119
9. Modelos predictivos.....	121
10. Limitaciones.....	123
11. Aplicabilidad clínica y futuras investigaciones.....	123
VI. CONCLUSIONES.....	125
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	128
VIII. ANEXOS.....	147

La hipertensión arterial (HTA) y el ictus isquémico son enfermedades prevalentes en nuestra sociedad y su incidencia va en aumento debido sobre todo al envejecimiento de la población (1).

Se realizó una exhaustiva búsqueda para revisar la bibliografía publicada en PubMed y Embase utilizando los descriptores Mesh: [stroke], [blood pressure determination] y [blood pressure] y los descriptores Emtree: [stroke], [hipertensión].

La relación entre presión arterial (PA) e ictus ha quedado ampliamente demostrada en numerosos estudios observacionales, que sitúan la hipertensión arterial como el factor de riesgo más importante en la aparición de eventos cardiovasculares junto con la edad avanzada (2;3).

La medida de la PA se ha orientado hacia la monitorización continua durante 24 horas, eliminando inconvenientes como el efecto bata blanca o la pseudohipertensión (4). Existen estudios que otorgan a la monitorización ambulatoria mayor valor pronóstico que la medida clínica de la PA, en cuanto a la relación con la lesión de órgano diana y el riesgo vascular (5-9). En cambio, apenas se han llevado a cabo estudios con monitorización de la PA durante la fase aguda del ictus en pacientes ingresados.

En los últimos años, este tema ha adquirido mayor relevancia desde el inicio del tratamiento con fibrinólisis, ya que durante este procedimiento es primordial el control de la PA para evitar complicaciones hemorrágicas secundarias (10;11).

La PA durante el ictus isquémico agudo sigue siendo un tema controvertido, sobre todo respecto a su valor pronóstico y al momento de cuándo iniciar el tratamiento (12).

A pesar de los numerosos estudios, no se ha podido consensuar a día de hoy el manejo de la PA en esta patología en la fase aguda. Sin embargo sí se han establecido unos límites a partir de los cuáles es recomendable iniciar tratamiento (13;14); ya que se ha demostrado que modificaciones bruscas de la PA empeoran el pronóstico (15).

No hay un tiempo definido en cuanto a la duración de la fase aguda, considerándose como 24-48 horas según las recomendaciones de las guías

americanas (13), o una semana según las recomendaciones de las guías europeas (14). Algunos estudios sugieren que podría considerarse incluso un mes desde el inicio de los síntomas (2).

En la mayoría de los estudios se concluye que las cifras elevadas de PA se asocian a un mal pronóstico, aunque suelen ser estudios a largo plazo (entre 3 y 6 meses) y que utilizan la medida clínica aislada de la PA (15-18). Aunque también existen estudios que sugieren por el contrario, que la inducción de hipertensión durante la fase aguda podría mejorar el pronóstico (19-22).

Nuestro trabajo está realizado durante la fase aguda del ictus isquémico e intenta aportar nuevos datos respecto al valor pronóstico de la PA durante la primera semana de evolución utilizando la monitorización continua de 24 horas como método de medida de la PA.

1. Ictus isquémico

1.1. Definición e impacto global

El término ictus hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades neurológicas que tienen en común el inicio agudo de los síntomas y su patogenia, basada en trastornos de la circulación cerebral, bien por déficit en la misma (isquemia), bien por extravasación de la sangre (hemorragia). El 75%-80% de los ictus son debidos a isquemia cerebral.

El ictus es una de las principales causas de *morbilidad y mortalidad* en el mundo (1;23). En España la patología cerebrovascular es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres (incidencia de unos 150-200 casos nuevos por 100.000 habitantes y año). En los países desarrollados es la tercera causa de años potenciales de vida perdidos en mujeres, tras el cáncer de mama y los accidentes de tráfico, y la sexta causa en varones (1).

El aumento de la *incidencia* de ictus se debe al envejecimiento de la población y conlleva gran morbilidad. Supone la primera causa de secuelas neurológicas permanentes en ambos sexos, y tras un año de acontecer el ictus, menos de un 50% de los pacientes que lo padecen son independientes. Es además la

segunda causa más frecuente de demencia, la causa más frecuente de epilepsia en el anciano, y una causa frecuente de depresión (24;25).

También supone un elevado coste sanitario. Uno de cada cinco ictus ocurre en individuos en edad laboral y en los países desarrollados la atención sanitaria del ictus supone el 3%-4% del gasto sanitario.

1.2. Clasificación

La isquemia cerebral puede ser focal (más frecuente) o global.

Se consideran dos tipos de isquemia cerebral focal: el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral.

El AIT se define como un episodio breve de disfunción neurológica con síntomas clínicos de menos de 24 horas de evolución (aunque típicamente duran menos de una hora), sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen (26). En nuestro estudio es uno de los criterios de exclusión.

En cambio en el infarto cerebral o ictus isquémico se produce un déficit neurológico durante más de 24 horas, lo cual indica la existencia de necrosis tisular.

Clasificación etiológica

Los ictus isquémicos se clasifican según su etiología (siguiendo la clasificación de Laussane Stroke Registry de 1997 y el comité ad hoc del grupo de Estudio de Enfermedades cerebrovasculares de la SEN de 1998 y 2002 (27-29):

- Infarto aterotrombótico

Ateroesclerosis de arteria grande. Infarto de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los criterios siguientes:

Ateroesclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria

intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o troncobasilar), en ausencia de otra etiología.

Ateroesclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis menor del 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo e hipercolesterolemia.

- Infarto cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) e hipocinesia cardíaca global o discinesia.

- Infarto lacunar

Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto de pequeño tamaño (menor de 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar en un paciente con antecedentes de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe.

- Infarto cerebral de causa rara

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo o, alteraciones metabólicas, de la coagulación), o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angitis o migraña.

- Infarto cerebral de origen indeterminado

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual tras un exhaustivo estudio diagnóstico han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa rara, o bien coexiste más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podrían plantear tres subdivisiones: estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

Clasificación topográfica

Una clasificación de utilidad es la de la Oxfordshire Community Stroke Project (30) (ver Anexo 1).

1.3. Factores de riesgo

La importancia de los factores de riesgo radica en que su identificación permitirá establecer estrategias y medidas de control en sujetos que todavía no han padecido la enfermedad (prevención primaria), o si ya la han presentado prevenir o reducir las recidivas (prevención secundaria) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo para el ictus isquémico

Factores de riesgo no modificables

Edad
Sexo
Herencia
Raza
Geografía
Clima

Factores de riesgo modificables bien establecidos

Hipertensión arterial
Cardiopatías de alto riesgo embolígeno (fibrilación auricular, enfermedad del seno, infarto agudo de miocardio, prótesis valvulares, estenosis mitral, trombo intracardíaco, mixoma auricular, endocarditis infecciosa, aneurisma/acinesia ventricular izquierda)
Marcadores de ateromatosis (estenosis asintomática de carótida, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica)
Diabetes mellitus
Accidente isquémico transitorio

Factores de riesgo modificables potenciales

Dislipemia
Tabaquismo
Alcoholismo
Obesidad
Sedentarismo
Cardiopatías de bajo-medio riesgo embolígeno (foramen oval permeable, aneurisma tabique interauricular, humo auricular, calcificación del anillo mitral)

Otros: anticonceptivos orales, menopausia, sedentarismo, migraña, diátesis trombótica (síndrome antifosfolípido, anticoagulante lúpico, déficit de proteína C y S)

Factores de riesgo (31) (Tabla 1)

1.3.1. Modificables

Entre ellos destacan los siguientes:

- Hipertensión arterial

Prevención primaria

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante de la patología vascular cerebral (32), posiblemente porque el aumento de la PA puede relacionarse con cada una de las etiologías más frecuentes del ictus: la microangiopatía cerebral, la aterotrombosis o la mayoría de las cardiopatías embolígenas.

La relación entre PA e ictus no sólo es estrecha sino que es recíproca: el ictus es la complicación vascular más frecuente en los pacientes hipertensos, representando el 57% de los episodios vasculares de cualquier tipo en estos pacientes (33). Diferentes estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación entre la PA, sobre todo entre la presión arterial sistólica (PAS), y el ictus. La prevalencia de HTA alcanza un 20% a la edad de 50 años y un 55% a la edad de 80 años, mientras que el riesgo atribuible poblacional de ictus en hipertensos varía entre un 40% a la edad de 40 años y un 20% a la edad de 80 años (1).

En el estudio Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (34), que incluyó 350.000 varones de 35 a 57 años, seguidos durante 12 años, se calcularon los riesgos relativos (RR) en relación con las cifras de PA. Se objetivaron un total de 765 muertes por ictus, de las cuales 399 fueron clasificadas como ictus isquémicos. El RR de mortalidad por ictus aumentó de forma clara con el incremento de la PA, tanto sistólica como diastólica, aunque la PAS fue un factor predictor de ictus más potente que la presión arterial diastólica (PAD).

Un metanálisis (35) que incluyó 61 estudios prospectivos de PA y mortalidad con casi 1 millón de individuos fue concluyente: el riesgo de muerte por ictus aumentaba de forma clara con los valores de PAS y PAD desde 115/75 mm Hg y en cualquier década de la vida (aunque era menor en edades extremas). Así,

aproximadamente con cada incremento de 20 mm Hg de PAS y 10 mm Hg de PAD, el riesgo de muerte por ictus prácticamente se duplicaba.

También hay evidencias claras del beneficio del control de la PA en hipertensos. En una revisión reciente (36), los autores concluyen que por cada 10 mm Hg de descenso de la PAS se reduce un 30% el riesgo de ictus en sujetos de 60-79 años. Las reducciones del riesgo fueron similares en hombres y mujeres, independientemente del valor inicial de la PA y del fármaco utilizado, y de si el paciente tenía o no historia de enfermedad cardiovascular previa, observándose que el beneficio era continuo hasta valores de PA de 115/75 mm Hg.

Prevención secundaria

El riesgo de presentar un nuevo ictus está aumentado en pacientes que ya han presentado un primer episodio (37). Aunque la prevención secundaria del ictus no debe basarse sólo en el uso de antihipertensivos, sino en la corrección y el tratamiento de otros factores de riesgo (3;38;39), los beneficios del tratamiento son claros.

Recientemente el estudio PROGRESS (40), diseñado para valorar los efectos del tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos y no hipertensos con antecedentes de ictus, confirmó la eficacia del tratamiento antihipertensivo basado en perindopril (4 mg/día) e indapamida (2,5 mg/día). Una reducción media de la PAS de 12 mm Hg y de la PAD de 5 mm Hg se asociaba a una reducción de ictus del 43%. El beneficio observado era independiente de la PA inicial, y se obtuvo en todos los tipos de ictus. El tratamiento combinado previno la recurrencia del ictus en 1 de cada 14 pacientes tratados durante 5 años.

- Estilo de vida y consumo de tóxicos

Modificar la dieta, disminuir el consumo de alcohol y evitar el sedentarismo y el consumo de tabaco (41;42). Los fumadores tienen un riesgo tres veces mayor de sufrir un ictus que los no fumadores. El riesgo se incrementa de forma proporcional al número de cigarrillos/día y es mayor para las mujeres respecto a los varones.

- Obesidad

Se ha encontrado una asociación entre obesidad y mayor riesgo de ictus, lo que puede ser debido a la relación comprobada de la obesidad con HTA, dislipemia, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa (43-45).

- Diabetes mellitus

Los ictus lacunares por oclusión de las arteriolas perforantes son más frecuentes en los pacientes con diabetes e HTA (46). La diabetes es un factor de riesgo de gran importancia para la progresión de la placa de ateroma. La presencia de cardiopatía en los diabéticos aumenta el riesgo de ictus y es además un predictor de mayor mortalidad tras el ictus (47).

- Síndrome metabólico

El síndrome metabólico no es una entidad clínica per se, es un conjunto de alteraciones entre las que se encuentran las siguientes: elevación de la glucemia, obesidad abdominal, dislipemia e hipertensión, y que se ha relacionado también con el riesgo cardiovascular, sobre todo en fumadores (48;49).

- Dislipemia

La reducción plasmática de los niveles de LDL-colesterol se correlaciona con una importante disminución en la incidencia de cardiopatía isquémica y de ictus (reducción del 31%) (50). Los niveles bajos de HDL-colesterol representan un factor de riesgo independiente. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de aterosclerosis, pero no hay una relación demostrada con el riesgo de ictus (51).

- Enfermedades cardíacas

El 15-20% de los ictus isquémicos son de origen cardioembólico, representando la fibrilación auricular (FA) el 50% de todos los casos (52).

El riesgo de ictus en los pacientes con FA no valvular es de un 5% al año, incrementándose con la edad y con la presencia de otros factores de riesgo (53).

- Hipertrofia ventricular izquierda

En los pacientes hipertensos, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ecocardiográfica, y en especial si es de la variedad concéntrica, se asocia a una incidencia de eventos cardiovasculares igual o superior al 20% a 10 años (54). También se relaciona con un aumento significativo de cuatro a cinco veces en la morbilidad cardiovascular (55). Además se ha asociado a la presencia de lesiones cerebrales asintomáticas (56).

- Frecuencia cardíaca

La elevación de la frecuencia cardíaca (FC) se ha relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular. Un estudio demostró que aumentaba el riesgo de mortalidad a los 3 meses en enfermedades no cardiovasculares, como las neoplásicas (57).

- Elevación del fibrinógeno

En algunos estudios se ha relacionado con un mayor riesgo de ictus sobre todo en los varones (58;59).

- Proteína C reactiva (PCR)

La elevación de la PCR se ha relacionado con un aumento del riesgo de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (60;61), aunque otros estudios no han podido demostrar una utilidad clara para predecir el riesgo cardiovascular individual (62). La elevación de la PAS está relacionada con niveles elevados de PCR circulante en el ictus isquémico agudo (63;64).

- Microalbuminuria

La microalbuminuria es un potente predictor de eventos cardiovasculares, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 (65-68).

1.3.2. No modificables

- Edad

La edad avanzada es un factor de riesgo independiente. La incidencia de ictus aumenta más del doble en cada década a partir de los 55 años (35).

- Sexo

Considerada en su conjunto, la incidencia de ictus es un 30% superior en varones (69).

- Raza

Las personas de origen afroamericano e hispanoamericano presentan mayor incidencia y mortalidad por ictus (1).

- Historia familiar

Esta relación es importante sobre todo en ictus isquémicos de pequeño vaso (1).

1.4. Diagnóstico

Se realiza en base a criterios radiológicos y a los criterios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (70). La tomografía computarizada (TC) planar es una técnica ampliamente disponible, y distingue entre isquemia aguda y hemorragia intracraneal dentro de los primeros 5-7 días (71). La realización inmediata de una TC es la estrategia con mejor coste-eficacia para el estudio de pacientes con ictus agudo (72). Generalmente, la TC es menos sensible que la resonancia magnética (RM), pero igualmente específica para la evaluación de signos precoces de isquemia. La RM cerebral es más sensible para detectar lesiones difusas de sustancia blanca y cambios más precoces (73). La RM es particularmente importante para la evaluación de pacientes con ictus agudo de presentación inusual, ciertas variedades de ictus, y etiologías poco frecuentes (74). El estudio de perfusión con TC o RM y la angiografía puede utilizarse en pacientes seleccionados.

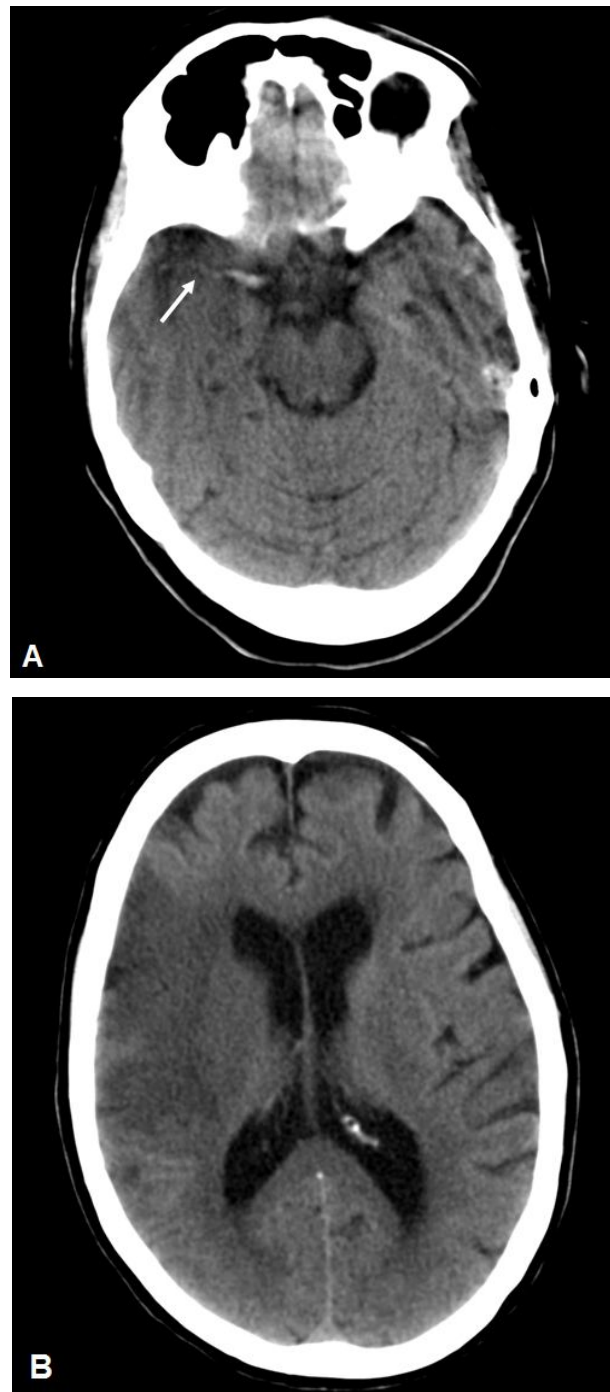


Figura 1. Diagnóstico radiológico de un ictus isquémico agudo. En la imagen superior (A) se observa una hiperdensidad de la arteria cerebral media derecha por la existencia de un trombo distal, que corresponde a una fase precoz. Posteriormente, como se aprecia en la imagen inferior (B), evoluciona hacia una lesión hipodensa córtico-subcortical parietal derecha de morfología trapezoidal con efecto de masa sobre los surcos adyacentes, compatible con lesión isquémica aguda-subaguda en el territorio de la arteria cerebral media derecha.

La realización de una ecografía doppler de troncos supraaórticos (TSA) y transcraneal es indispensable para la clasificación etiológica.

1.5. Tratamiento en la fase aguda

Es habitual monitorizar el estado neurológico y las funciones fisiológicas vitales como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la glucemia y la temperatura (75). El estado neurológico puede monitorizarse utilizando escalas neurológicas validadas como la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (76) o la Scandinavian Stroke Scale (77).

Es necesario mantener una adecuada oxigenación tisular, mediante la preservación de la vía aérea y la oxigenoterapia cuando exista hipoxemia. Además se debe iniciar el tratamiento con antiagregación precozmente. En pacientes muy seleccionados se puede realizar fibrinólisis con activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) según protocolo.

Fiebre

El incremento de temperatura puede tener un origen central o ser consecuencia de una infección, y se asocia a peor pronóstico clínico (78). Los estudios con tratamientos antipiréticos no han sido concluyentes, pero en la práctica habitual se aconseja su tratamiento sintomático.

Arritmias

La isquemia cardíaca y las arritmias son complicaciones potenciales del ictus, por lo que es aconsejable monitorizar la función cardíaca durante las primeras 24 horas.

Hiperglucemia

Se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia cuando esta excede de 180 mg/dl. En la práctica habitual se utiliza suero salino y se evitan soluciones glucosadas en las primeras 24 horas tras el ictus (79).

Presión arterial

La monitorización y el tratamiento de la presión arterial es un tema controvertido en el manejo del ictus isquémico agudo.

En pacientes que reciben tratamiento trombolítico la PA previa no debe ser mayor de 185 mm Hg para la PAS y de 110 mm Hg para la PAD. En el resto de pacientes se recomienda tratar durante la fase aguda sólo cuando las cifras superen los 220/120 mm Hg en medidas repetidas o cuando exista insuficiencia cardíaca severa, disección aórtica o encefalopatía hipertensiva. No se recomienda bajar la PA más de un 15% durante las primeras 24 horas. Se puede reiniciar el tratamiento antihipertensivo previo después de 24 horas en los pacientes estables en los que no exista contraindicación (14;38).

Es infrecuente encontrar una presión arterial baja o en el límite bajo de la normalidad en el ictus agudo (15). Si se presenta deben descartarse complicaciones como infarto agudo de miocardio (IAM), embolismo pulmonar, disección aórtica, hemorragia digestiva o sepsis.

La presión arterial puede elevarse hidratando con soluciones cristaloides (salinas). Ocasionalmente, pacientes con bajo gasto cardíaco pueden requerir soporte inotrópico. Sin embargo, los ensayos clínicos que han evaluado los efectos del incremento de la presión arterial con fármacos vasoactivos en el ictus agudo no han aportado resultados concluyentes (21;80).

2. La presión arterial. Monitorización de 24 horas

2.1. Medida de la presión arterial

La PA es una variable, y como tal sufre variaciones fisiológicas con el ciclo respiratorio, la volemia y la frecuencia cardíaca, y está influenciada por agentes externos. Su medida varía con los diferentes métodos utilizados. Se puede realizar de forma continua bien mediante métodos no invasivos (monitorización 24 horas) o mediante métodos invasivos (catéter en arteria radial). También se puede medir de forma intermitente no invasiva (medida clínica aislada).

2.1.1 Presión arterial clínica

Método no invasivo intermitente que puede realizarse mediante auscultación y mediante oscilometría (sistemas automáticos).

Una medida correcta de la PA en la clínica es un componente básico en el manejo del paciente con riesgo cardiovascular.

Se realiza principalmente mediante auscultación (basado en los sonidos de Korotkoff de la PAS y PAD) y también de forma automática mediante oscilometría.

Entre sus ventajas se encuentran que es fácil y rápidamente reproducible y su bajo coste. Sin embargo, no es útil en ambientes ruidosos, puede existir variación entre observadores y pueden ocurrir errores mecánicos, sobre todo respecto al tamaño del manguito. Su principal desventaja es la hipertensión de bata blanca (4).

2.1.2. Monitorización durante 24 horas

En los últimos 30 años las técnicas para medir la PA han experimentado cambios importantes. La monitorización durante 24 horas consigue superar las limitaciones de la medida clínica, como son el efecto “bata blanca”, la HTA enmascarada y la variabilidad inherente de la PA (Tablas 2 y 3). Su importancia radica en valorar la “verdadera PA”, definida como el nivel medio durante períodos prolongados. La monitorización durante 24 horas se puede realizar de manera invasiva o no invasiva. El método no invasivo más utilizado está basado en la oscilometría (5;81).

Coeficiente de correlación

El coeficiente de correlación entre la medida mediante monitorización y la medida de la PA clínica está entre 0,5 y 0,7 (82). El límite de la normalidad de la PA diurna es 135/85 mm Hg, que corresponde a una PA clínica de 140/90 mm Hg (83).

Tabla 2. Ventajas de la monitorización continua de la PA

Múltiples medidas de PA
Detecta episodios de hipotensión, frecuentes en ancianos
Mediciones durante el sueño
Estimación del ritmo circadiano
Precisa un mínimo adiestramiento para el paciente
No induce reacción de alerta durante el inflado
Permite evaluar la respuesta al tratamiento
Mejor correlación con lesión de órgano y pronóstico cardiovascular

Tabla 3. Inconvenientes de la monitorización continua de la PA

Posible pérdida de datos por fallo del equipo o de cooperación
Meticulosa atención a la utilización del equipo
Puede interferir durante el trabajo o el sueño
Posible intolerancia por molestias, erupciones cutáneas o alergias, incluso síntomas de isquemia en el brazo
Coste de la técnica

2.2. Ritmo circadiano de la PA

La PA desciende a su nivel más bajo durante las primeras horas del sueño, y tiene una subida brusca por la mañana, coincidiendo con la transición entre el sueño y el despertar. La caída nocturna oscila entre un 10% y un 20% ("*patrón dipper*"). Se define como patrón "*non-dipper*" cuando la caída nocturna es menor de un 10%. Dentro de este patrón se distingue el patrón "*riser*", que consiste en que no sólo no disminuye la PA sino que aumenta durante la noche (84).

El patrón “*non-dipper*” se relaciona entre otros factores con la raza negra, con la patología renal y con el uso de corticoides, entre otros y se asocia con un riesgo cardiovascular elevado (84;85).

2.3. Riesgo vascular. Valor pronóstico de la monitorización

Concepto de riesgo vascular

La inmensa mayoría de la población hipertensa tiene otros *factores de riesgo cardiovascular* (86). Además, cuando están presentes de forma simultánea la presión arterial y los factores de riesgo metabólicos, se potencian entre sí, lo que da lugar a un riesgo cardiovascular total que es mayor que la suma de sus componentes individuales (87).

Hay evidencias de que en los sujetos de riesgo alto, los umbrales y objetivos del tratamiento antihipertensivo deberían ser diferentes de los que se aplican en las personas con un riesgo más bajo (86).

Evaluación del riesgo

Se ha elaborado un modelo europeo fundamentado en la extensa base de datos que proporcionó el proyecto SCORE (88). Se cuenta con gráficas SCORE para países europeos de riesgo alto y bajo. Permiten calcular el riesgo de fallecer por una enfermedad cardiovascular (no sólo coronaria) en los próximos 10 años.

Valor pronóstico de la monitorización

Varios estudios han demostrado que la monitorización de 24 horas (ambulatoria), predice mejor que la medida clínica la aparición de eventos cardiovasculares y la lesión de órgano diana (6;8).

Las medidas de la PA más utilizadas han sido la presión arterial media (PAM) y la PAS (89). Algunos estudios han demostrado que la PA nocturna tiene mayor valor pronóstico que la diurna en cuanto a lesión de órgano diana (84).

3. La PA durante la fase aguda del ictus

3.1. Fisiología cerebrovascular

3.1.1. *Autorregulación cerebral normal*

El cerebro es un órgano con grandes requerimientos energéticos que utiliza entre el 20% y el 30% del oxígeno sanguíneo. Ello hace al sistema nervioso central (SNC) especialmente vulnerable a las alteraciones circulatorias.

En condiciones normales el *flujo sanguíneo cerebral* (FSC) es de 50-60 ml/100g/min, y resulta directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral (PPC) e inversamente proporcional a las resistencias vasculares cerebrales (RVC):

$$\text{FSC} = \text{PPC} / \text{RVC}$$

La PPC representa la diferencia entre la PAM y la presión venosa de retorno. En condiciones normales la presión de retorno se aproxima a 0, por lo que se asume que la PPC se corresponde con la PAM, y varía entre 50-160 mm Hg (90). De esta manera, con una PPC normal los cambios en el FSC son debidos a cambios en las RVC.

Existen distintos mecanismos para modificar el FSC, pero el más importante es la *autorregulación cerebral*. Esta capacidad funcional de la circulación cerebral logra modificaciones en las RVC, de tal manera que los vasos sanguíneos cerebrales se dilatan en respuesta a una caída de la PA o se contraen cuando se produce un incremento. De esta manera se asegura que el FSC se mantenga constante a pesar de que se produzcan amplias fluctuaciones de la PAM, que puede oscilar entre 50 mm Hg y 160 mm Hg (límite inferior y superior, respectivamente). Cuando la PAM es inferior a 40-50 mm Hg existe riesgo de hipoxia cerebral (91).

Por tanto, la autorregulación cerebral es el conjunto de mecanismos destinados a proteger al cerebro de la isquemia en situaciones de baja perfusión, y a prevenir el riesgo de edema cerebral ante elevaciones de la PA.

Entre los mecanismos presuntamente implicados en la autorregulación cerebral destacan los factores dependientes del endotelio, factores neurogénicos, factores metabólicos y miogénicos, desempeñando también un papel importante el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

3.1.2 Autorregulación de la perfusión cerebral en el ictus

Durante la fase aguda del ictus la autorregulación cerebral está afectada (92;93). De hecho, en la mayoría de las ocasiones se encuentra prácticamente abolida. Cuando este mecanismo se pone en marcha, las arterias cerebrales pueden estar dilatadas al máximo en el área de la isquemia aguda, lo cual provoca una región de presión pasiva donde una disminución de la PA sistémica puede producir un descenso crítico del FSC regional, sobre todo si se produce de forma rápida (entre 30 y 120 minutos).

En condiciones normales la PPC es similar a la PAM. Pero cuando la presión intracraneal (PIC) está aumentada, situación que ocurre en ictus extensos con edema importante, la PPC representa la diferencia entre la PAM y la PIC. Por lo tanto, aunque la PAM sea normal, la PPC puede estar disminuida debido a la elevación de la PIC.

- Efecto de la hipertensión crónica

A pesar de que en el paciente hipertenso el FSC y el metabolismo cerebral son normales, la capacidad de las arterias de contraerse o dilatarse en respuesta a modificaciones de la PA (curva de autorregulación) está desviada a la derecha o, lo que es lo mismo, hacia PA más elevadas (Figura 2).

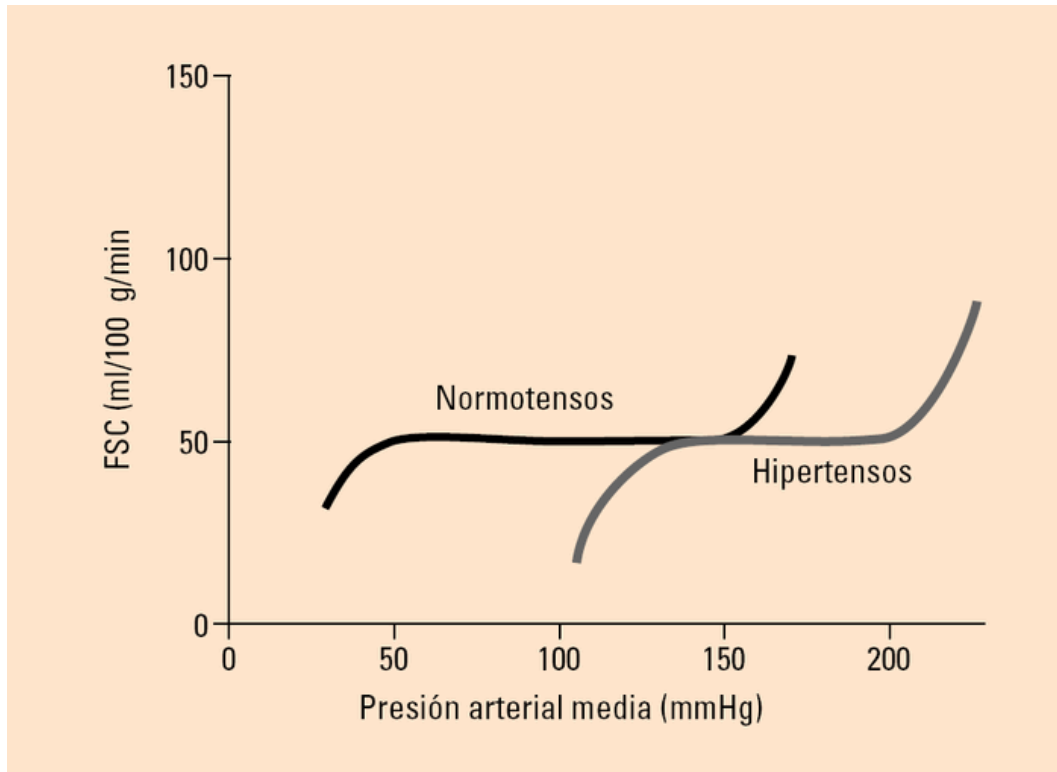


Figura 2. Curva de la autorregulación cerebral. En los pacientes hipertensos se encuentra desplazada hacia la derecha. Fuente: Doyma.es.

Sin embargo en estos sujetos, los síntomas de hipoperfusión cerebral aparecen con valores significativamente más elevados que en sujetos normotensos.

El aumento sostenido de la PA, característico de la HTA establecida, comporta una vasoconstricción mantenida en las arteriolas y pequeñas arterias cerebrales, así como cambios estructurales que determinarán, además, una falta de respuesta a estímulos vasodilatadores.

En los cambios estructurales han sido implicados dos mecanismos: por un lado, la hipertrofia de la pared, debida a la proliferación de células musculares lisas y, por otro, lo que se conoce como "remodelado vascular", situación que comporta una variación del diámetro interno y externo de los vasos.

- Efecto de la isquemia cerebral

La pérdida de la autorregulación no sólo ocurre a nivel local en la zona del infarto y perinfarto, sino de forma global, como demuestran varios estudios, que describen que la autorregulación dinámica está perdida en el hemisferio afectado y también en el contralateral (94;95).

3.1.3. *Penumbra isquémica*

Tras una oclusión arterial el flujo se dirige hacia la región isquémica a través de vasos colaterales dilatados. La estabilidad neuronal está afectada en las áreas que rodean la zona isquémica, creándose una *zona de penumbra isquémica*, que es potencialmente recuperable. Esta zona de penumbra se define como un área con un flujo sanguíneo reducido, con una elevada tasa de extracción de oxígeno y con una tasa metabólica preservada, según se ha podido comprobar con diferentes técnicas de neuroimagen y perfusión cerebral.

Por ello, un descenso de la PA podría reducir el flujo sanguíneo colateral (que se dirige hacia el área de penumbra isquémica) a niveles inferiores de 20 ml/100g/min, desencadenando la pérdida de la función neuronal o incluso a cifras menores de 12 ml/100g/min, produciendo la muerte neuronal y por tanto, aumentando el tamaño del infarto y empeorando la evolución. Estos conceptos proporcionan una orientación racional en contra de un descenso de la PA sistémica y de la PAM a niveles que disminuyan el FSC por debajo del umbral de viabilidad.

3.2. Prevalencia, etiología e historia natural de la hipertensión después del ictus

Prevalencia

La mayoría de los pacientes con un ictus agudo presentan HTA. En un estudio reciente se describió que una PAS mayor de 140 mm Hg se objetivaba en el 63% de los casos (96).

En otro estudio la media fue de 160 mm Hg al ingreso, y un 82% de los pacientes presentaban una PAS mayor de 140 mm Hg (15).

Etiología

En algunos pacientes es debido al pobre control previo de la HTA. Sin embargo también se ha descrito HTA post-ictus en pacientes previamente normotensos (97). Son múltiples los mecanismos propuestos para explicar la fisiopatología de la respuesta hipertensiva como son el antecedente de HTA, la activación del SNS, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la secreción de cortisol, el estrés de la hospitalización y la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores (15).

Historia natural

Se produce una caída espontánea en la mayoría de los casos, incluso sin tratamiento antihipertensivo. En algunos estudios describen un descenso significativo de la PA a los 10 días (98), en otros a lo largo de las primeras horas (99).

3.3. La PA como valor pronóstico durante la fase aguda

La relación de la PA elevada con la mortalidad y el pronóstico es un tema controvertido. Algunos autores sugieren que está relacionada con mayor dependencia y mortalidad (17). Otros estudios no encuentran ninguna relación o consideran que la elevación de la PA es un marcador de buen pronóstico (100;101).

Se ha descrito también una relación en forma de "U", de manera que los pacientes con cifras extremas de PA tendrían un peor pronóstico. La cifra de 150 mm Hg de PAS se considera el umbral por debajo del cual cada descenso de 10 mm Hg se relaciona con un aumento de la mortalidad del 18%, y por encima del cual cada aumento de 10 mm Hg se asocia con un aumento de la mortalidad cercano al 4% (15).

En pacientes tratados con fibrinólisis, la HTA después del ictus se relaciona claramente con mayor riesgo de transformación hemorrágica (10).

Durante la fase aguda del ictus se altera la autorregulación cerebral, de tal forma que cualquier caída en la PA puede precipitar isquemia, mientras que un incremento puede causar edema cerebral y transformación hemorrágica (102).

3.4. Otros factores pronósticos modificables en la fase aguda

Hiperglucemia

La hiperglucemia ocurre hasta en el 60% de los pacientes sin diabetes conocida. La hiperglucemia después de un ictus se asocia a mayor volumen del infarto y a la localización cortical, así como a un peor resultado funcional (103). Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento intensivo mejore el pronóstico (79).

Hipertermia

La aparición de fiebre en las primeras 24 horas del inicio del ictus isquémico duplica el riesgo de mortalidad al mes (104). En las primeras 24 horas se ha relacionado con el tamaño del infarto, con mayor déficit neurológico y mayor dependencia (105). Otros estudios demuestran su relación con un mal pronóstico (78;106).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La elevación de la presión arterial durante la fase aguda del ictus isquémico, medida mediante monitorización continua durante 24 horas, se asocia a un mal pronóstico funcional a corto plazo.

Objetivos

1. El objetivo principal de este estudio es describir el comportamiento de la presión arterial medida mediante monitorización continua de 24 horas durante la fase aguda del ictus isquémico e investigar su relación con el pronóstico funcional a corto plazo, según la escala de Rankin modificada.
2. Estimar la asociación entre la severidad del ictus medida con la escala NIHSS durante las primeras 24 horas de evolución y el pronóstico funcional a corto plazo según la escala de Rankin modificada.
3. Identificar los factores de riesgo de mal pronóstico entre las variables demográficas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas.
4. Construir un modelo predictivo de aplicabilidad clínica en el ictus isquémico agudo para pronosticar su evolución a corto plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, longitudinal, de cohortes y prospectivo, en el que se siguió a una cohorte de pacientes con ictus isquémico agudo, a la que se clasificó según diferentes categorías de riesgo en relación a sus características clínicas y a datos obtenidos de otras pruebas complementarias, estudiando el pronóstico funcional a corto plazo de estos pacientes.

2. Ámbito del estudio

Se estudiaron de forma prospectiva 436 pacientes con ictus isquémico agudo, que fueron admitidos durante 4 años consecutivos en el Servicio de Urgencias del Hospital Mancha-Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real). El hospital cuenta con 294 camas (fuente: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad) y abarca un área sanitaria de 205.974 habitantes (fuente: Instituto Nacional de estadística; INE).

Desde el Servicio de Urgencias los pacientes fueron ingresados en la planta de hospitalización del Servicio de Medicina Interna.

3. Población de estudio

3.1. Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron los pacientes que fueron diagnosticados de ictus isquémico agudo según los criterios de la OMS (70), durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. El diagnóstico clínico se confirmó radiológicamente mediante una TC craneal.

Diagnóstico clínico: signos y síntomas agudos de focalidad neurológica, de más de 24 horas de duración (o que incluso pueden conducir a la muerte) y que no son atribuibles a otra causa diferente a la patología cerebrovascular aguda.

Diagnóstico radiológico: el diagnóstico clínico se confirmó mediante la realización de una TC craneal a todos los pacientes estudiados, durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas.

Criterios de exclusión

Se desestimaron todos aquellos casos en los cuales el tiempo de evolución del cuadro era desconocido.

Se excluyeron los pacientes con datos de ictus hemorrágico en la TC.

Los pacientes con clínica de accidente isquémico transitorio (AIT) también se excluyeron, definido como episodio breve de disfunción neurológica focal, con síntomas clínicos de menos de 24 horas de duración, aunque típicamente duran menos de una hora, sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen (26).

Además se reclutó un grupo de 217 pacientes normotensos ingresados sin ictus, para valorar el comportamiento de la PA durante el ingreso hospitalario y compararlo con nuestra población de estudio de pacientes con ictus. Este grupo de 217 pacientes no hipertensos compartían las siguientes características: estaban también ingresados en el Servicio de Medicina Interna durante el mismo período que la cohorte principal, se encontraban hemodinámicamente estables, y no presentaban datos de insuficiencia cardíaca, ni de deshidratación. Asimismo, tampoco cumplían criterios de gravedad, y sus diagnósticos principales eran: patología respiratoria, gastrointestinal y reumatológica. Estos pacientes tenían una edad y distribución por sexo similar o superponible a los pacientes con ictus.

3.2. Tamaño de la muestra

Se incluyeron 436 pacientes que fueron diagnosticados de ictus isquémico agudo. Se seleccionó un grupo de 217 pacientes ingresados sin hipertensión.

Estimación del tamaño muestral

Para detectar un riesgo relativo de 2 o mayor, con una frecuencia de eventos desfavorables (exitus y/o dependencia total) en los pacientes no expuestos (presiones arteriales normales) del 25%, una potencia del 80% y una confianza del 95%, sería necesario reclutar 66 pacientes por grupo (cálculos realizados con paquete estadístico EPIDAT, versión 3.1).

3.3. Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes, de forma directa o bien a través de sus familiares si su situación clínica no lo permitía. El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital aprobó el estudio.

4. Variables del estudio

4.1. Variable indicadora de resultado o dependiente. Escala de Rankin modificada

Para analizar el impacto de la PA, de la valoración clínica, y de las variables analíticas y ecocardiográficas en el pronóstico, los pacientes fueron clasificados en el día 7 (o al alta si esto ocurría antes) utilizando la escala de Rankin modificada (107) (ver Anexo 2).

Esta escala permite valorar el grado de discapacidad, dividiendo a los pacientes en dos grupos:

Buen pronóstico: puntuación de 0 a 3. Incluye pacientes sin discapacidad y con discapacidad moderada (precisan ayuda para determinadas actividades, pero son independientes para la deambulación).

Mal pronóstico o muerte: puntuación de 4 a 6. Incluye pacientes con discapacidad severa (no pueden deambular sin ayuda y son dependientes para las actividades de la vida diaria) o que han fallecido. La muerte se considera únicamente si ha ocurrido durante la estancia hospitalaria.

4.2. Variables independientes

4.2.1. *Variable explicativa. Presión arterial*

Medida clínica aislada

Se realizó la medida clínica en decúbito supino, tras 15 minutos de reposo, con un esfigmomanómetro estándar de mercurio, adaptado a la medida circunferencial del brazo, obteniéndose la media de 3 medidas.

Monitorización continua de la presión arterial durante 24 horas

Se realizó una monitorización en las primeras 24 horas (Holter 1) y el procedimiento se repitió en el día 7 (Holter 2). Se obtuvo un registro de la PAS, PAD, PAM y FC de 24 horas.

- Patrón diurno/nocturno

Se analizó la PA durante el período diurno (desde las 7:00 a las 23:30 horas) y durante el período nocturno (desde las 23:30 a las 7:00 horas). De esta forma se definieron los patrones dipper (descenso de la PAS nocturna mayor de un 10%) y non-dipper (descenso de la PAS nocturna menor de un 10%).

- Tiempo de inicio de la monitorización

- En las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas: un 52% de los pacientes.
- Entre las 6 y las 12 horas: un 36% de los pacientes.
- Entre las 12 y las 24 horas: un 12%.

- Criterios de exclusión de la monitorización

Si el porcentaje de lecturas obtenido de la monitorización era menor de un 70%, los pacientes se excluyeron, al igual que cuando presentaban alguna arritmia no controlada que motivara que el registro de PA de 24 h al ingreso fuera considerado no válido, por un porcentaje insuficiente de lecturas.

- Tratamiento

Siguiendo las recomendaciones de la European Stroke Organization (14) y la Sociedad Española de Neurología (108), se evitó el tratamiento antihipertensivo durante las primeras 24 horas, salvo que las cifras fueran: una PAD mayor de 120 mm Hg y/o una PAS mayor de 220 mm Hg.

A partir del día 2, se inició tratamiento antihipertensivo según los resultados de la monitorización, en base a los criterios de HTA (86). Es decir si la media en 24 horas de la PAS era mayor de 135 mm Hg y/o la PAD mayor de 85 mm Hg. En estos pacientes se administró captopril: dosis inicial de 12,5 mg cada 8 horas; dosis máxima diaria de 150 mg. En los pacientes en los que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) estaba contraindicado, se administró amlodipino: 2,5 mg cada 12 horas; dosis máxima de 5 mg al día.

Se realizó una segunda monitorización durante 24 horas de la PA en el día 7 (Holter 2), para evaluar la respuesta al tratamiento.

4.2.2. Variables de control

Variables demográficas

Edad y sexo.

Variables clínicas

A su llegada al Servicio de Urgencias, se les realizó a todos los pacientes una historia clínica y una exploración física completa recogiendo los siguientes datos:

- Fiebre: temperatura mayor de 38° C en cualquier momento durante la evolución.
- Peso y talla, para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Calculado mediante la fórmula: peso (Kg) / altura (m²). Se consideraba obesidad con un valor del IMC ≥ 30 kg/m².
- Fecha y tiempo de inicio del ictus; recogiénose tanto la hora de inicio como la demora, definida como el tiempo que transcurre hasta la llegada al hospital.
- Antecedentes personales: tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia, historia previa de HTA (evidencia de cifras de PA sistólica mayor de 140 mm Hg o de PA diastólica mayor de 90 mm Hg objetivadas por su médico de cabecera, o bien uso de tratamiento antihipertensivo previo) (86), historia de ictus previo, FA, IAM o insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).
- Tratamiento habitual: antihipertensivo, para la diabetes mellitus (tanto antidiabéticos orales como insulina subcutánea), y tratamiento antiagregante o con acenocumarol.
- Índice de Barthel: escala clínica que valora la calidad funcional previa del paciente (independiente: puntuación de 100) (109) (ver Anexo 3).

Clasificación. Subtipos de ictus

Para la clasificación de los tipos de ictus isquémicos, además de los datos aportados por la TC, se realizó a todos los pacientes el estudio dúplex de troncos supraaórticos y de la circulación transcraneal, que combinan el uso de ecografía y doppler pulsado.

- Clasificación según severidad

Los pacientes se dividieron en dos grupos, atendiendo a la severidad del ictus: ictus lacunar y no lacunar.

La definición de *ictus lacunar* se realizó en base a los criterios de Fisher y al North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (110). Deben cumplirse criterios clínicos y radiológicos.

Criterios clínicos de ictus lacunar

Se incluyen los siguientes síndromes neurológicos, que tienen como característica común la no existencia de signos clínicos de afectación cortical (afasia, apraxia, agnosia, agrafia, o defecto del campo visual homónimo): síndrome motor puro (con o sin parálisis facial, parálisis de la mirada horizontal, parálisis del III par contralateral, o parálisis del IV par contralateral), síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor puro, síndrome de hemibalismo puro, síndrome de hemicorea puro, síndrome disartria-mano torpe o hemiparesia atáxica.

Criterios radiológicos de ictus lacunar

En la TC craneal no se objetiva lesión a nivel hemisférico o se aprecian lesiones pequeñas subcorticales menores de 15 mm de diámetro en la zona correspondiente de sustancia blanca en los ganglios de la base.

- Clasificación topográfica

Se realizó en base a la clasificación de Oxfordshire Community Stroke Project (30) (ver Anexo 1)

- Clasificación etiológica

Según la clasificación de Laussane Stroke Registry de 1997 y el comité ad hoc (grupo de Estudio de Enfermedades cerebrovasculares de la SEN de 1998 y 2002) (27-29) los ictus isquémicos se clasifican en: aterotrombóticos, embólicos, lacunares, infartos de causa rara y de origen indeterminado. Con fines analíticos se agruparon en dos grupos: ictus embólicos y no embólicos.

Variables neurológicas

- Alteración del nivel de conciencia: presente o ausente. Recogida al ingreso.
- Desorientación: presente o ausente. Recogida al ingreso.
- Escala NIHSS

La escala de valoración de severidad del ictus según la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Anexo 4), permite evaluar la severidad del ictus, el pronóstico funcional y monitorizar la evolución del paciente en la fase aguda (111). Se realiza de forma rápida y tiene un coeficiente de concordancia interobservador alto ($\kappa=0,69$). Esta escala valora nueve dominios (nivel de conciencia, lenguaje, campos visuales, mirada, fuerza, sensibilidad, ataxia, paresia facial y habla) a través de 15 ítems (ver Anexo 4). Una menor puntuación indica una menor severidad.

Ha demostrado una buena correlación con el volumen del infarto medido mediante tomografía computarizada a los siete días (76). Atendiendo a la bibliografía previa, podemos considerar el punto de corte en 4 puntos, ya que aproximadamente el 90% de los pacientes con una puntuación en la escala NIHSS entre 4 y 6 puntos tienen una buena recuperación funcional a los tres meses, frente al 40% de aquellos que puntúan entre 16-22, que presentan un ictus de mayor gravedad (112;113).

En nuestro estudio esta escala se realizó en dos ocasiones: en el día 1 desde el inicio de los síntomas y al alta (o bien en el día 7 si el paciente permanecía aún ingresado en esa fecha). No se incluyó la puntuación en el día 7 de los pacientes que fallecieron.

Variables analíticas

Se realizaron pruebas hematológicas y bioquímicas de rutina que incluyeron glucosa plasmática al ingreso y durante la evolución (tanto capilar como analítica), velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, fibrinógeno, lactato deshidrogenasa (LDH), colesterol total, triglicéridos y microalbuminuria.

Variables radiológicas

La TC es la prueba radiológica de primera elección en todo paciente que presenta un déficit neurológico focal de instauración aguda, ya que permite diferenciar con gran precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico y excluir lesiones de origen no vascular. Los signos precoces de infarto cerebral pueden identificarse con la TC durante las primeras seis horas en aproximadamente el 50% de los ictus isquémicos.

Se realizó en todos los pacientes en las primeras 24 horas.

Variables ecocardiográficas

El ecocardiograma es de particular importancia en el diagnóstico del ictus de causa embólica. Se realizó ecocardiograma transtorácico, que es especialmente sensible para evaluar las estructuras valvulares, las cavidades cardíacas y la función ventricular. Se recogieron mediante este método las siguientes variables: tamaño de la aurícula izquierda (directamente relacionado con la fibrilación auricular), grosor del septo interventricular, diámetro posterior del ventrículo izquierdo, fracción de eyección, disquinesia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular izquierda medido por la fórmula de Devereaux y disfunción diastólica.

5. Instrumentos de medida

Esfingomanómetro

Se utilizó un esfigmomanómetro estándar de mercurio para la medida clínica aislada, empleando el método auscultatorio.

El tamaño del brazalete era adecuado al tamaño del brazo no dominante. Se colocó el manguito centrado sobre la arteria braquial con el brazo posicionado a la altura del corazón, estando el paciente en reposo y decúbito supino. El desinflado no fue mayor de 2 mm Hg / latido.

Holter de PA

Se utilizó un modelo automático oscilométrico para la medida de la presión arterial: modelo 90207, SpaceLabs, Redmon WA.

La validez del método está establecida según los criterios de la British Hipertensión Society (114).

Características

Consta de un manguito y de un equipo de registro conectado que mediante una aplicación informática recoge las mediciones determinadas, con la frecuencia que hayan sido programadas previamente, y tras descargar esos datos, los somete a un proceso de análisis automático.

El manguito, igual que los de medida habitual (12 x 2 3cm) o de tamaño grande (15 x 7 x 32 cm) según la circunferencia del brazo, se coloca en el brazo no dominante del paciente. Se conecta a un equipo registrador (grabadora), de unos 11,4 x 8,6 cm que se sujeta en la cintura. Funciona con pilas que le dan autonomía para 200 lecturas aproximadamente.

A las 24 horas se retira el equipo y con ayuda de un ordenador se efectúa la lectura e interpretación de todas las medidas.

No se realizó a los pacientes ninguna otra prueba durante la monitorización.

Frecuencia de muestreo

La frecuencia de las lecturas fue de 15 minutos durante las 24 horas, obteniendo en total unas 90 lecturas, para estudiar la variabilidad es decir la desviación estándar (DE) de las medias de PAS, PAD y FC.

Lectura válida

Se consideraron registros válidos aquellos en los que el porcentaje de lecturas válidas fuera mayor del 70 %, y no hubiera ninguna hora sin ninguna lectura. Igualmente, se requirió un mínimo de 14 durante el período diurno, o un mínimo de 7 durante el período nocturno.

Tipos de medida de la PA

Mide la PAS, PAD, PAM y FC en un período de 24 horas.

Rango de la medida: FC: 40 a 180 lpm. Presión: 70 a 285 mm Hg para sistólica; 40 a 200 mmHg para diastólica y 60 a 240 mmHg para la media de los valores arteriales.

La PAM la calculó el sistema según la fórmula:

$$PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$$

Análisis clínicos

Tabla 4. Valores de referencia analíticos

Parámetro	Intervalo de referencia
VSG*	1-21 mm/h
Fibrinógeno	150-400 mg/dL
Ácido úrico	3,5-7,2 mg/dL
Glucemia al ingreso	70-110 mg/dL
Glucemia al alta**	70-110 mg/dL
Colesterol total	140-250 mg/dL
Triglicéridos	50-185 mg/dL
LDH***	240-480 UI/L
Proteína C reactiva	0-0,5 mg/dL
Microalbuminuria	0-20 mg/L

**VSG: velocidad de sedimentación globular.*

*** Glucemia media capilar de las tres determinaciones previas al alta.*

****LDH: lactato deshidrogenasa.*

TC

Tomografía computarizada helicoidal General-Electric HiSpeed.

Ecocardiograma

Se utilizó un ecocardiograma mono y bidimensional, doppler pulsado continuo y color, modelo Acuson CV70.

Las medidas recogidas tenían los siguientes valores de referencia (115):

Tabla 5. Valores de referencia ecocardiográficos

Parámetro	Valor de referencia
Aurícula izquierda	≤ 40 mm
Diámetro telediastólico VI	≤ 57 mm
Septo interventricular	≤ 11 mm
Raíz aórtica	≤ 37 mm
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI)*	≥ 50%
Grosor de VI	
hipertrofia leve	12-13 mm
hipertrofia moderada	14-15 mm
hipertrofia severa	> 15 mm
MVI**	≤ 134g/m ² H, ≤ 110 g/m ² M

* Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo la disfunción sistólica se clasifica en: leve (45 %-50%), moderada (35%-45%) y severa (< 35%).

** Índice de masa ventricular izquierda

El cálculo de la masa ventricular se realizó mediante la fórmula de Devereaux, según la Sociedad Americana de Ecocardiografía (116):

$$1,04 [(DdVI + PP + SIV)^3 - DdVI^3] \times 0,8 + 0,6$$

DdVI: diámetro posterior del ventrículo izquierdo.

PP: pared posterior.

SIV: septo interventricular.

La masa ventricular izquierda (MVI) se corrigió según el tamaño corporal, obteniendo el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) según la fórmula:

$$IMVI = MVI \text{ en gramos} / \text{superficie cutánea en m}^2$$

6. Fuentes de información y recogida de datos

Mediante un registro prospectivo con un cuaderno de recogida de datos este trabajo fue llevado a cabo por un equipo multidisciplinar especializado en el estudio de ictus.

Participando en la investigación distintos Servicios de nuestro hospital, Medicina Interna, Neurología, Cardiología y Radiodiagnóstico.

La valoración neurológica fue realizada siempre por dos especialistas entrenados en la utilización de escalas neurológicas.

Los datos relativos a las variables demográficas y clínicas, fueron obtenidos de la historia clínica.

7. Análisis estadístico

7.1. Análisis descriptivo

Se resumieron las diferentes variables del estudio de acuerdo a la naturaleza, cuantitativa o cualitativa, de las mismas:

Variables cuantitativas: se resumieron con medidas de tendencia central (media o mediana, según siguiera una distribución gaussiana o no) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico, acompañando a la media y mediana, respectivamente).

Variables cualitativas o categóricas: se muestran con frecuencias absolutas y relativas, expresadas como porcentajes.

7.2. Análisis inferencial bivalente

Cada una de las variables explicativas (clínicas, analíticas, radiológicas y ecográficas) se relacionaron con el riesgo de dependencia total o exitus al final de la estancia hospitalaria utilizando las siguientes pruebas estadísticas:

- Contraste de variables cualitativas: pruebas de Ji cuadrado (o test exacto de Fisher si el número de efectivos esperados era inferior a 5 en al menos el 20% de las celdas de las tablas de contingencia). La asociación entre variables se estimó mediante la Odds Ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
- Contraste de variables cuantitativas: mediante una t de Student se compararon los niveles de las variables explicativas entre los dos grupos definidos por la variable respuesta. En caso de no cumplir las condiciones de aplicación (grupos de más de 30 efectivos o distribuciones gaussianas) se utilizó una prueba no paramétrica: U de Mann-Whitney. Se estimaron las diferencias de los valores medios entre grupos junto con su intervalo de confianza del 95%.
- Análisis de concordancia: Se estimó la concordancia de las mediciones de presión arterial clínica aislada y las monitorizadas mediante el Holter de 24 h al ingreso con el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI). La interpretación del mismo se realizó utilizando los criterios de Landis y Koch (117).

7.3. Análisis inferencial multivariante (Regresión logística)

Las variables explicativas que mostraron una asociación con una significación $p < 0,20$ fueron consideradas candidatas para formar parte de los modelos multivariantes. Los modelos multivariantes se construyeron siguiendo los siguientes criterios:

- Criterio de plausibilidad biológica/clínica: seleccionando previamente aquellas variables que pueden ser factores de riesgo de dependencia total/exitus en estos pacientes según el conocimiento actual.
- Criterio de significación estadística. Una variable forma parte del modelo si su entrada/salida supone un cambio significativo ($p < 0,05$) en la verosimilitud del modelo.
- Criterio de control de confusión. Una variable permanece en el modelo si su entrada/salida supone un cambio en las estimaciones del resto de variables superior al 10%.

Los modelos tentativos finales fueron evaluados en su capacidad de discriminación mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (ROCa) de las puntuaciones (probabilidades) predichas por el modelo. Se consideraron como buenos modelos predictivos/discriminativos aquellos con una ROCa $> 0,70$.

Se utilizó un riesgo alfa del 5% en todos los contrastes ($p < 0,05$).

Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico PASW versión 18.0 (SPSS Inc)

V. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

1.1. Características generales

El estudio realizado incluyó 436 pacientes con ictus isquémico.

Además se seleccionó un grupo de 217 pacientes que no presentaban un ictus, eran normotensos y no tenían antecedentes de HTA, ni de toma de medicación con acción vasoactiva, ni presentaban datos de insuficiencia cardíaca o renal y se encontraban también ingresados durante el mismo período.

1.2. Características demográficas

Dentro del grupo de pacientes con ictus isquémico, 241 eran hombres (55,3%) y 195 mujeres (44,7%), con una edad media de 72,1 años (Desviación estándar (DE) 10 años; rango de 31 a 92 años) (Figura 3).

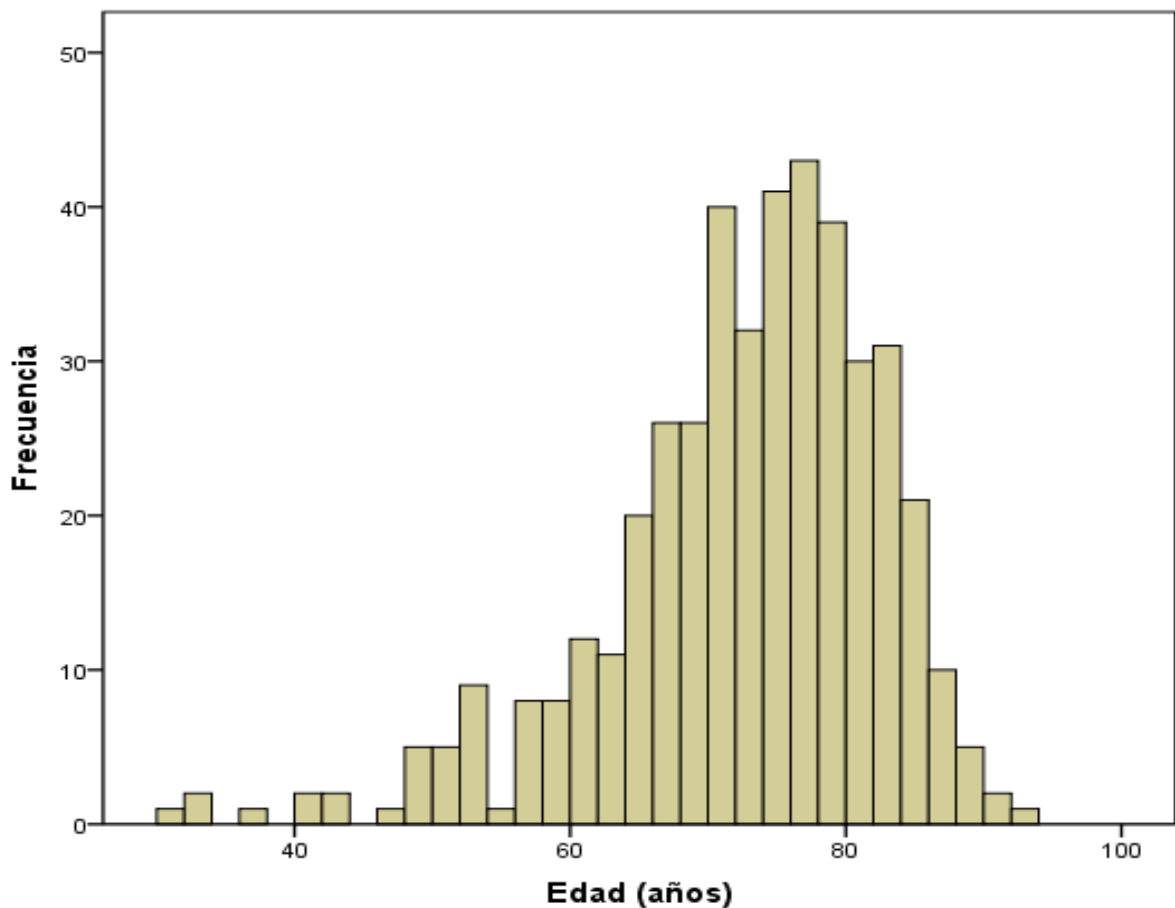


Figura 3. Histograma de distribución por edad de los pacientes con ictus isquémico.

1.3. Factores de riesgo

El antecedente de hipertensión arterial era el factor de riesgo más importante en nuestro estudio (41,7%), seguido de la diabetes mellitus (38,8%) y del antecedente de haber presentado un ictus con anterioridad (20%). El IMC medio fue de 26,6 considerándose obesidad cuando el IMC era mayor de 30, patología que presentaban un 19,2% de los pacientes (Tabla 6).

Respecto al tratamiento domiciliario, 211 pacientes (50,8%), recibían previamente medicación hipotensora; 130 (29,8 %) recibían medicación para la diabetes mellitus y 120 (27,5%) medicación antiagregante.

Tabla 6. Factores de riesgo cardiovascular

Antecedente	N (%)
Hipertensión arterial	182 (41,7%)
Diabetes mellitus	169 (38,8%)
Dislipemia	56 (12,8%)
Fibrilación auricular	64 (13,7%)
Ictus previo	87 (20%)
IAM previo	22 (5%)
ICC previa	20 (4,6%)
IMC medio (DE)	26,6 (4,6)
Obesidad (IMC > 30)	79 (19,2%)

1.4. Evaluación clínica al ingreso

Los signos clínicos más frecuentemente observados al ingreso fueron la desorientación (108; 24,8%) y el nivel de conciencia disminuido (70; 16,1%), ítems que están recogidos en la escala NIHSS. La temperatura mayor de 38° C se constató en 108 casos (24,8%).

1.5. Evaluación funcional al ingreso (índice de Barthel)

La mayoría de los pacientes era independiente para las actividades de la vida diaria, previamente al episodio de ictus; es decir, presentaban un índice de Barthel de 100 puntos (299; 70,7%). Sin embargo, en una cuarta parte de ellos (124; 29,3%) el índice de Barthel era menor de 100, representando cierta discapacidad.

1.6. Evaluación neurológica

Respecto a la valoración neurológica, se consideró una puntuación de 4 puntos en la escala de NIHSS, como punto de corte de valor pronóstico y que como se puede apreciar se encuentra próximo a la mediana de nuestro estudio (mediana 5, DE 9). Consideramos un déficit neurológico leve cuando presentaban una puntuación menor de 4, y de mayor gravedad cuando superaban esta puntuación.

La media en la escala de NIHSS al ingreso era de 8,3 puntos (DE 6,9 puntos), lo que indicaba un déficit neurológico de mayor gravedad. Al alta la severidad del ictus era menor, reflejándose en una puntuación NIHSS de 5,8 (DE 7,6), es decir se produjo un descenso de más de 2,5 puntos (DE 3,5 puntos).

Al ingreso, más de la mitad de los sujetos, 254 pacientes (58,4%), tenían un pronóstico desfavorable (NIHSS mayor de 4); mientras que 181 pacientes (41,6%), presentaban una puntuación en la escala NIHSS menor o igual a 4, es decir, presentaban un ictus de menor severidad.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes (330, 76%) evolucionó favorablemente durante su ingreso. Sólo 104 sujetos (24%) evolucionaron desfavorablemente o mantuvieron la misma situación clínica al alta respecto al ingreso.

1.7. Evaluación radiológica

En la gran mayoría de los pacientes (343, 80,5%) se objetivaban alteraciones en la TC realizada al ingreso. Sólo 83 casos (19,5%) la TC era normal.

1.8. Clasificación

Atendiendo a la evaluación neurológica y radiológica, los pacientes se clasificaron según la localización topográfica y según los criterios de la Oxfordshire Community (Anexo 1).

Respecto a la *clasificación topográfica* en 183 pacientes (43%) predominaba la localización a nivel de la circulación anterior izquierda, seguida de la circulación anterior derecha (125; 29,3%) y de la circulación posterior (80; 18,3%). El resto (38; 8,9%) eran de localización indeterminada.

En base a la *clasificación de Oxfordshire*, el infarto lacunar representaba el grupo más importante (171; 39,7%), seguido en frecuencia por el infarto parcial (101; 23,4%), el infarto total (87; 20,2%), y el de localización posterior (72; 16,7%).

1.9. Evaluación funcional al alta. Escala de Rankin

La mayoría de los pacientes (349; 80,4%) presentaba una situación clínica favorable al alta (puntuación en la escala de Rankin modificada de 0 a 3 puntos). Aproximadamente una quinta parte de ellos (85; 19,6%) era totalmente dependiente o falleció durante el ingreso (puntuación de 4 a 6 en la escala de Rankin) (Figura 4).

La mortalidad durante el ingreso hospitalario ocurrió en 38 casos (8,7%).

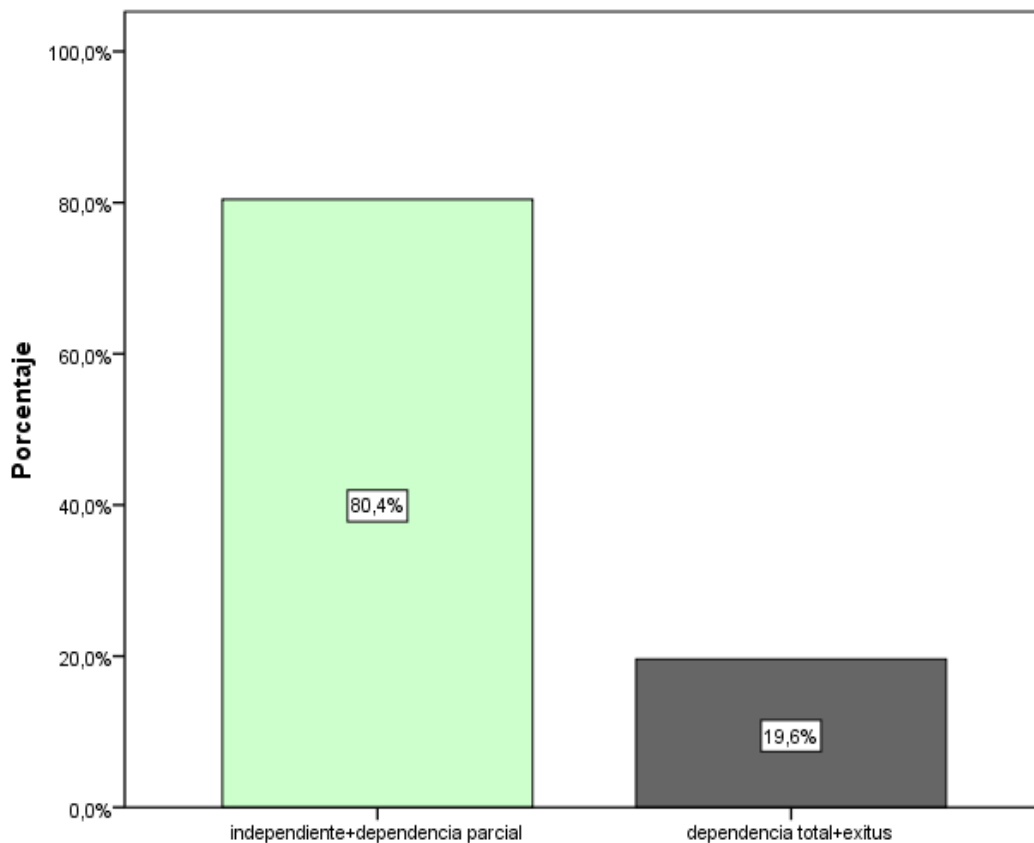


Figura 4. Porcentaje de pacientes con independencia-dependencia parcial vs dependencia total-exitus al alta, en base a la escala de Rankin modificada.

1.10. Medida de la presión arterial

Medida clínica aislada

Las cifras de PA clínica al ingreso se describen en la tabla 7 y la figura 5. Se objetivaron unas cifras de PA ligeramente elevadas (HTA grado 1), siendo la PAS la medida que presentaba mayor variabilidad.

Tabla 7. Determinación de la presión arterial al ingreso (PA clínica)

	Media (DE)	Mínimo	Mediana	Máximo
PA sistólica (PAS, mm Hg)	156,9 (27,8)	84	150	250
PA diastólica (PAD, mm Hg)	89,7 (14,8)	50	90	140
PA media (PAM, mm Hg)	112,1 (17,5)	63,3	111,7	176,7
Frecuencia cardiaca (FC, lpm)	79,1 (17,3)	40	78	150

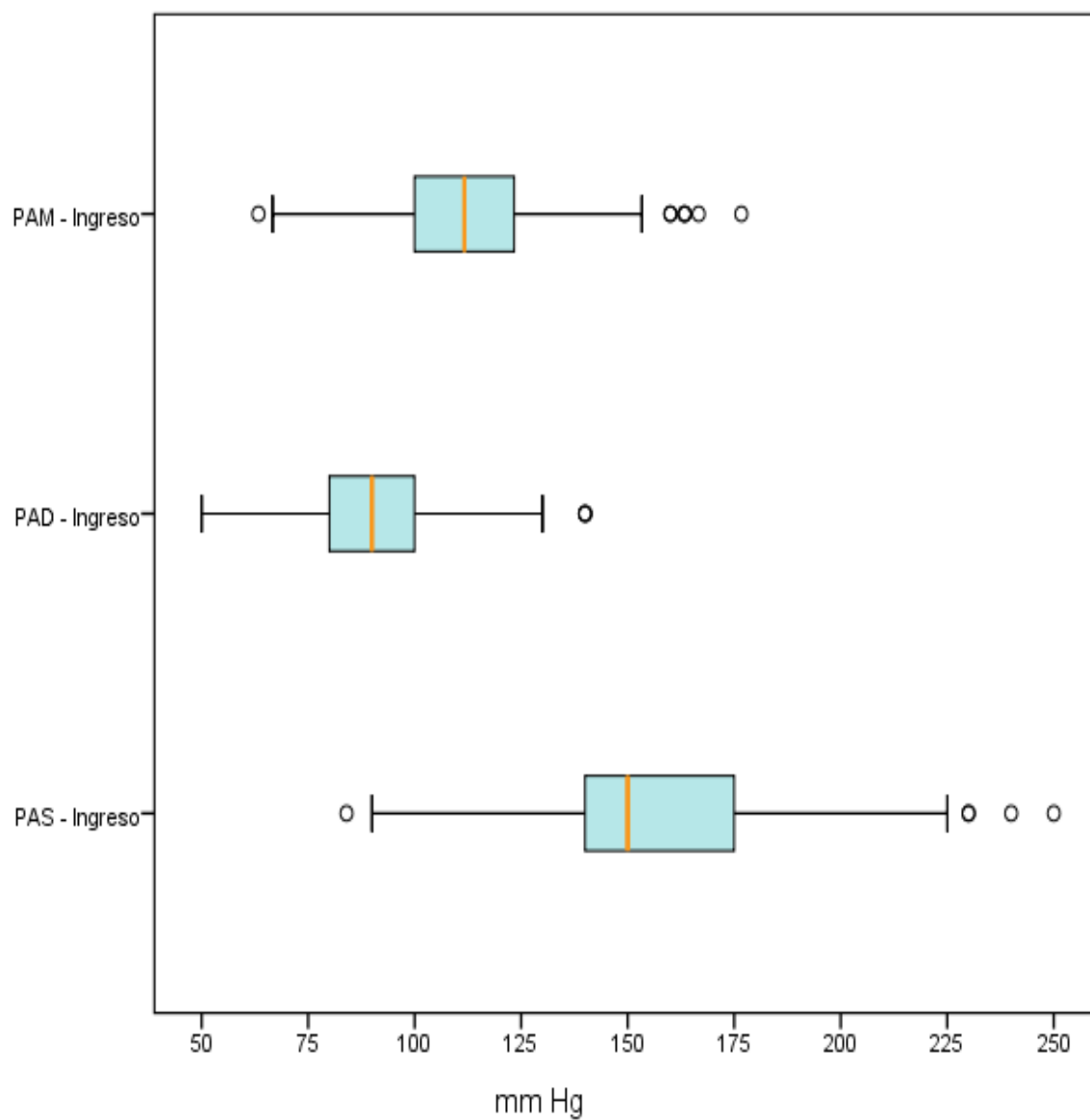


Figura 5. PAS, PAD, PAM obtenidas mediante medida clínica al ingreso.

Mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI) se estimó la concordancia entre las lecturas de presión arterial clínica al ingreso y las obtenidas mediante monitorización de 24 h (holter) para la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardíaca (Tabla 8). La concordancia entre los dos métodos respecto a las diferentes medidas de la PA fue baja (Figuras 6 y 7). Sin embargo, respecto a la FC, la concordancia entre los dos métodos fue moderada.

Tabla 8. Concordancia entre medida clínica y mediante holter en pacientes con ictus

	Media (DE)		Concordancia	
	Ingreso	Holter	CCI	Acuerdo*
PAS (mm Hg)	156,9 (27,8)	138,7 (21,9)	0,32 (0,10 – 0,49)	Bajo
PAD (mm Hg)	89,7 (14,8)	72,4 (11,9)	0,23 (0 – 0,48)	Bajo
PAM (mm Hg)	112,1 (17,5)	94,5 (13,8)	0,26 (0 – 0,49)	Bajo
FC (lpm)	79,1 (17,3)	73,9 (13,5)	0,43 (0,32 – 0,52)	Moderado

CCI: coeficiente de correlación intraclase

**Interpretación del CCI según criterios de Landis y Koch (117).*

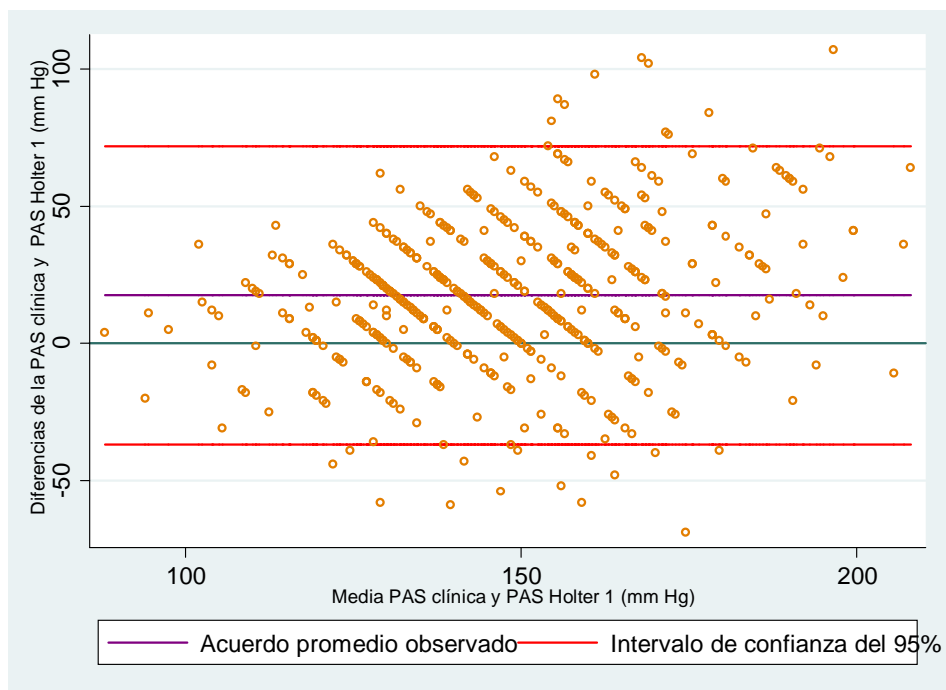


Figura 6. Concordancia entre PAS clínica y PAS Holter.

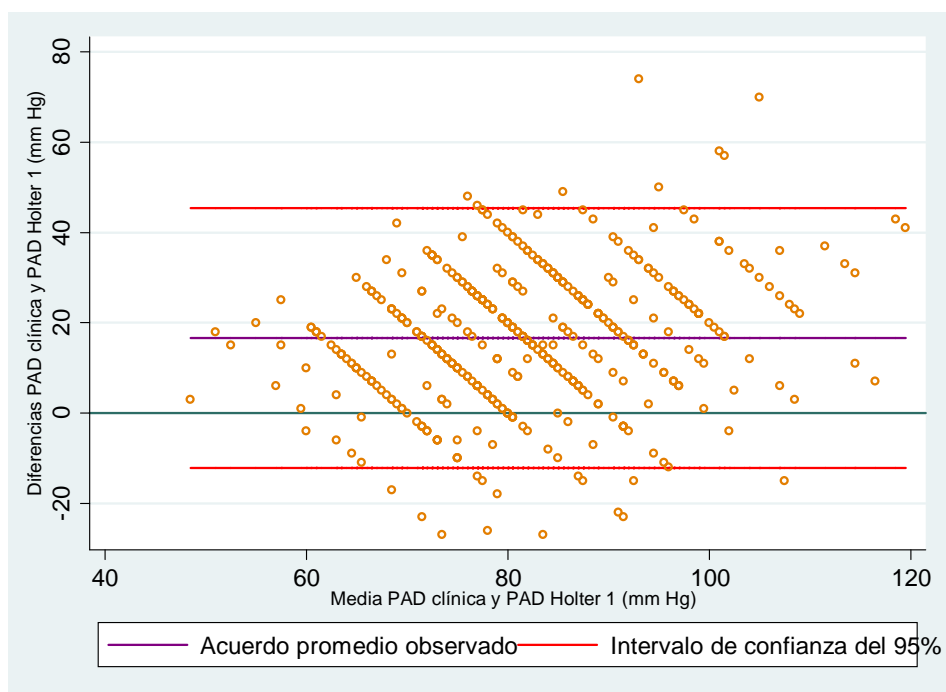


Figura 7. Concordancia entre PAD clínica y PAD Holter.

Medida de la PA mediante monitorización (holter) de 24 horas

El registro de las medidas obtenidas mediante monitorización de 24 horas durante el día 1 del ingreso se recogen en la tabla 9. Las cifras eran discretamente menores que las obtenidas mediante medida clínica, y también aquí la PAS presentaba mayor variabilidad que el resto de las medidas de la PA. Respecto al ritmo circadiano, si diferenciamos las lecturas resultantes de los períodos diurno y nocturno, pueden calcularse los valores medios de descenso nocturno de PA y FC (caída nocturna) (Figura 8). Tanto en el grupo ictus como en el grupo de pacientes normotensos, el patrón “*dipper*” (caída nocturna mayor de un 10%) era el más frecuente, en una proporción similar en ambos grupos; 257 pacientes (59,4%) en el grupo ictus y 123 (64,4%) en el grupo de normotensos.

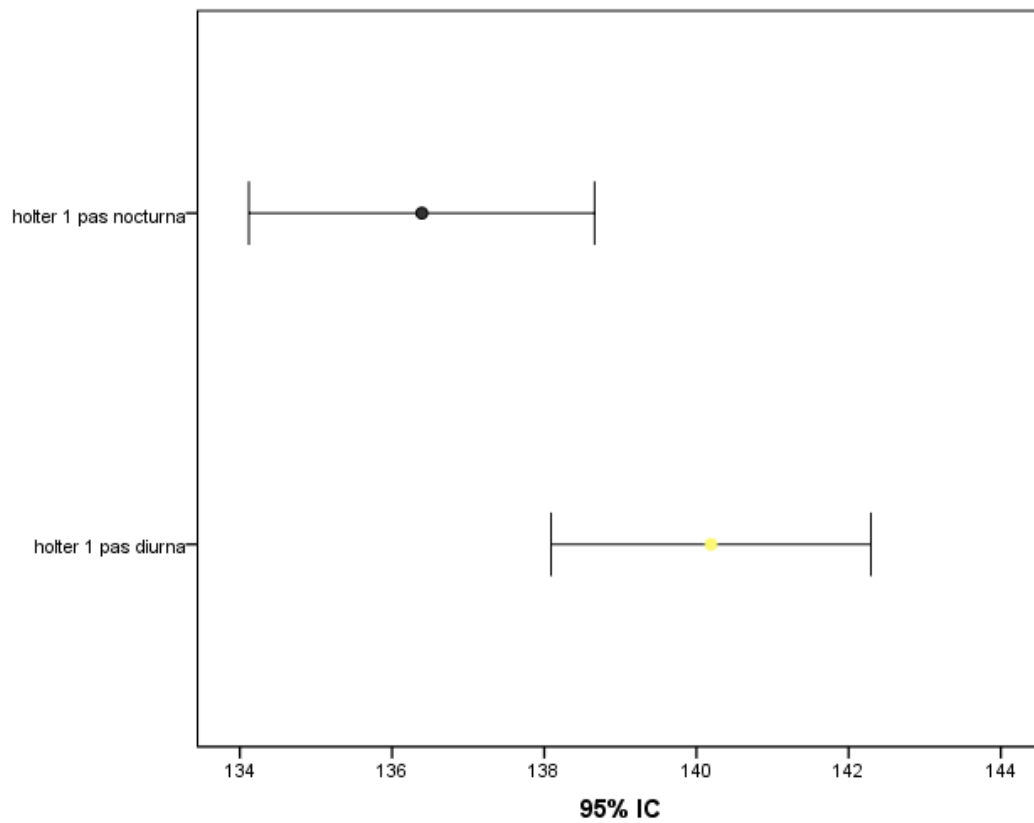


Figura 8. Ritmo circadiano (valor diurno y nocturno) de la presión arterial sistólica (PAS) en el primer día de ingreso.

Tabla 9. Holter 1 (ingreso). Estadísticos descriptivos

	PAS 24h	DE* PAS 24h	PAD 24h	DE PAD 24h	PAM 24 h	FC 24h	DE FC 24 h	Caída nocturna PAS	Caída nocturna PAM	Caída nocturna PAD	Caída nocturna FC
Media	138,7	14,0	72,4	9,5	94,5	73,9	6,5	-3,7	-2,3	-2,4	-3,2
Mediana	137,0	13,2	72,0	9,2	93,3	72,0	6,0	-3,0	-2,0	-2,0	-3,0
Desv. estándar	21,9	4,3	11,9	2,7	13,8	13,5	2,8	11,2	7,5	6,6	7,2
Mínimo	84,00	4,4	42,0	3,5	56,7	41,0	0,2	-39,0	-28,3	-23	-60,7
Máximo	211,00	34,2	113,0	26,2	145,7	126,0	20,8	57,0	23,7	27,0	24,0
Perdidos	3	6	3	7	3	3	6	26	59	26	27

**DE: desviación estándar.*

Al comparar los dos grupos (pacientes respecto a controles), las cifras de PAS, PAD y PAM, eran significativamente mayores en el grupo ictus respecto al grupo control, así como la variabilidad (DE) de la PAS, PAD y FC (Tabla 10; Figura 9).

Tabla 10. Monitorización holter en los pacientes con ictus respecto al grupo control

		N	Media	Desv. estándar	p
PAS 24 h	ictus	433	138,69	21,89	<0,001
	control	216	113,55	12,94	
DE PAS 24 h	ictus	430	13,96	4,30	<0,001
	control	216	10,25	2,56	
PAD 24 h	ictus	433	72,41	11,93	<0,001
	control	216	64,08	8,60	
DE PAD 24 h	ictus	429	9,47	2,70	<0,001
	control	216	7,83	1,95	
PAM 24 h	ictus	433	94,51	13,79	<0,001
	control	216	80,57	8,70	
FC 24 h	ictus	433	73,92	13,53	0,15
	control	216	75,52	12,84	
DE FC 24h	ictus	430	6,53	2,76	0,03
	control	216	7,06	3,00	
Caída nocturna PAS	ictus	410	-3,65	11,19	0,87
	control	205	-3,51	7,48	
Caída nocturna PAM	ictus	377	-2,34	7,53	0,46
	control	191	-2,79	5,54	
Caída nocturna PAD	ictus	410	-2,38	6,56	0,25
	control	205	-3,00	5,52	

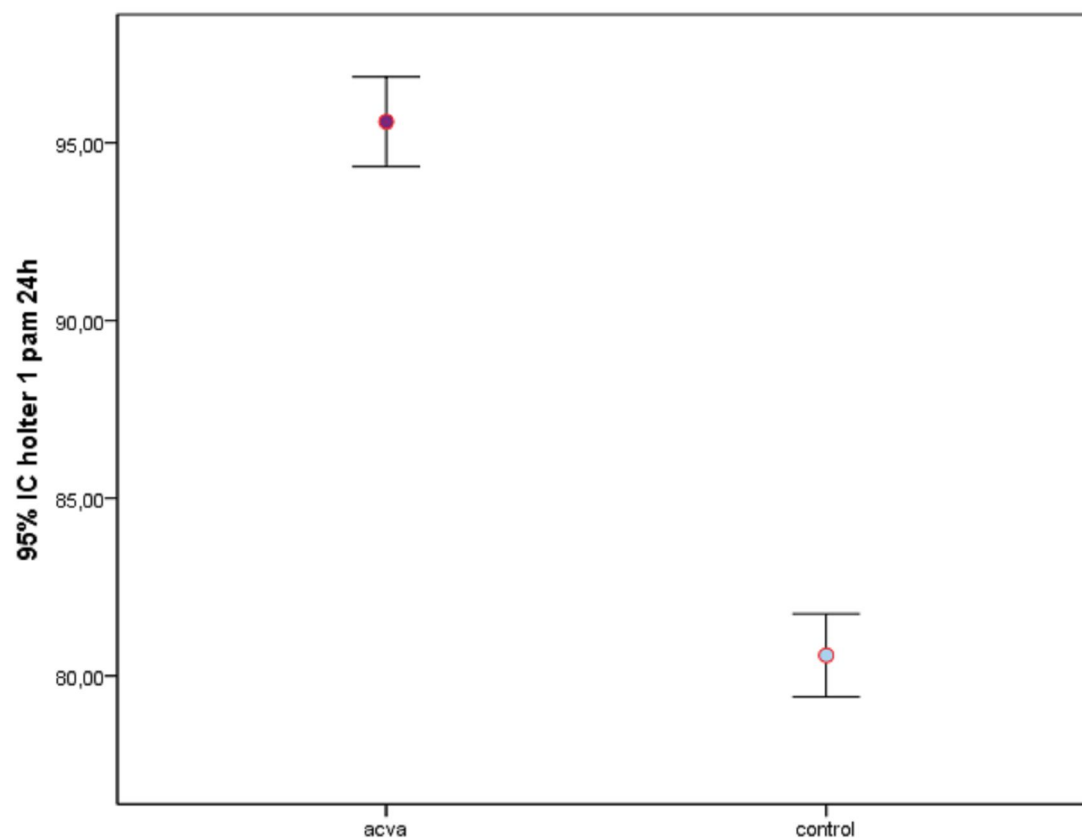


Figura 9. Presión arterial media (PAM) medida mediante holter (Holter 1) en el grupo ictus respecto al grupo control.

En el día 7 del ingreso se realizó un segundo holter (Holter 2) cuyos resultados se detallan en la tabla 11. Las medidas de la PA eran menores en el Holter 2 (día 7) respecto al Holter 1 (día 1), y esta diferencia se acentuaba aún más en relación a la PAS en los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo durante el ingreso (Figura 11). Al igual que en Holter 1, se mantuvo el patrón de caída nocturna de la PA mayor de un 10% (patrón "dipper").

La caída nocturna de la PA se relacionó significativamente con la severidad del ictus según la clasificación de Oxfordshire (Figura 10), con una pérdida del patrón dipper en los ictus más graves (totales y de circulación posterior).

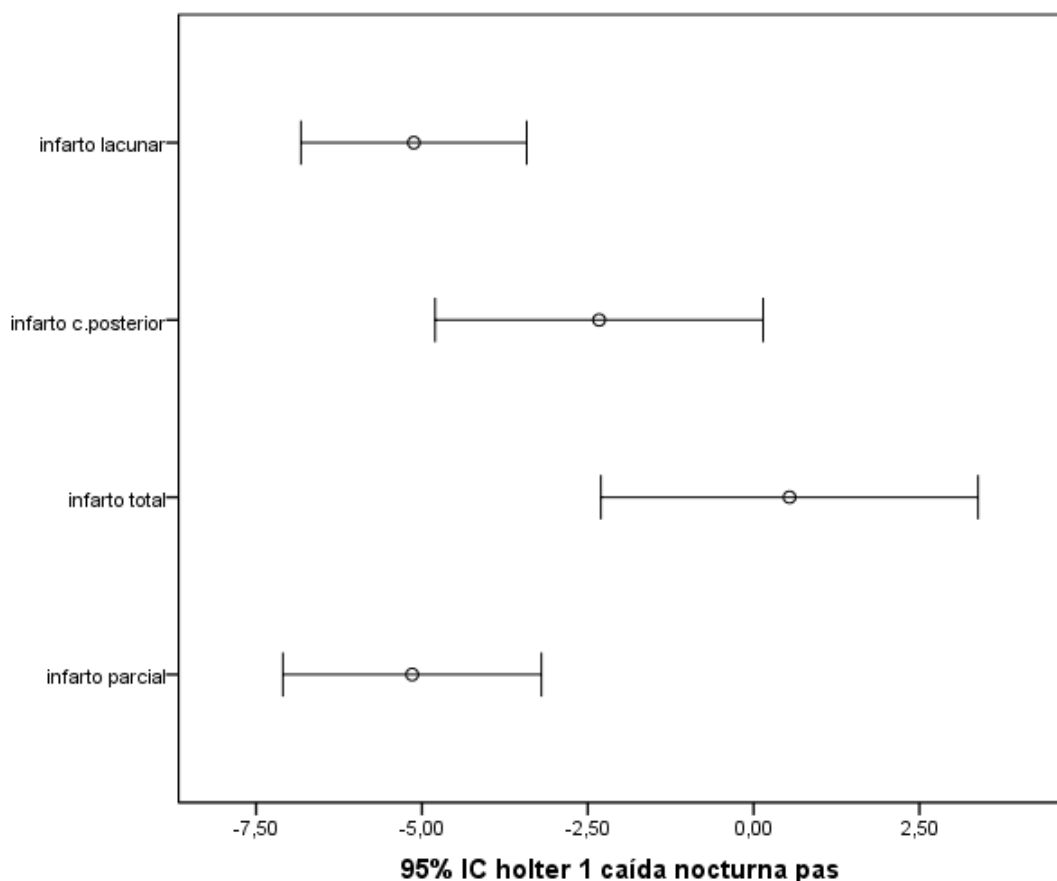


Figura 10. Caída nocturna de la PAS en el Holter 1 según la clasificación de Oxfordshire.

Tabla 11. Holter día 7. Estadísticos descriptivos

	PAS 24h	DE PAS 24h	PAD 24h	DE PAD 24h	PAM 24h	FC 24h	DE FC 24h	Caída nocturna PAS	Caída nocturna PAD	Caída nocturna FC
Media	132,1	13,5	70,4	9,5	91,3	72,0	6,5	-2,6	-2,9	-4,6
Mediana	130,0	13,1	70,0	9,2	91,5	71,0	5,8	-3,0	-3,0	-5,0
Desv. estándar	20,3	3,9	11,3	2,5	12,6	12,4	3,3	11,3	6,9	6,1
Mínimo	90,0	6,6	48,0	3,6	68,0	40,0	0,6	-39,0	-24,0	-22,0
Máximo	211,0	23,5	115,0	19,4	133,0	120,0	31,6	24,0	15,0	13,0
Perdidos	191	268	191	267	204	193	267	291	291	284

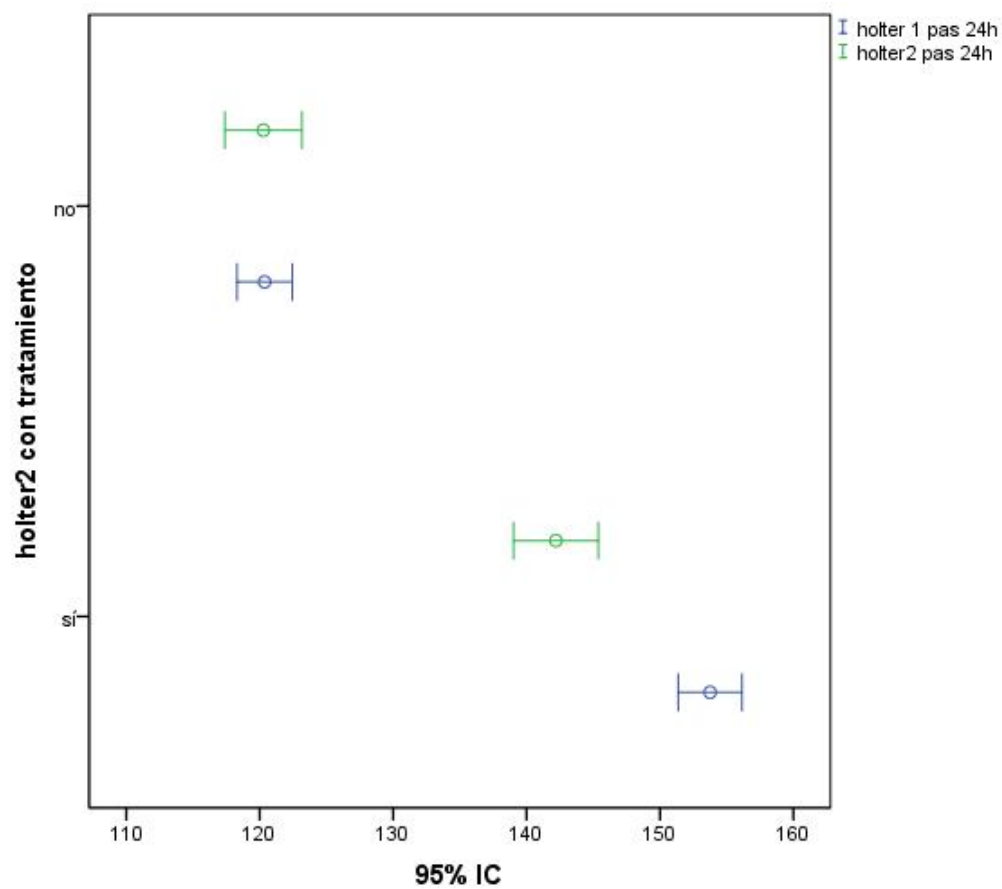


Figura 11. Presión arterial sistólica (PAS) 24 horas, en el día 1 (Holter 1) y en el día 7 (Holter 2), en pacientes con y sin tratamiento.

1.11. Variables analíticas

Respecto a las variables de laboratorio (Tabla 12), la glucemia al ingreso y al alta se mantuvo por encima de 120 mg/dL. La microalbuminuria era positiva (superior a 20 mg/L en todos los casos), con valores de 94,8 mg/L de media (DE 147,3). La LDH, el fibrinógeno y la VSG se encontraban ligeramente por encima del límite superior de la normalidad; media 366,3 UI/L (DE 118,9), media 412,4 mg/dL (DE 123,5) y 30,5 mm/h de media (DE 23,2) respectivamente. El colesterol total, los triglicéridos y el ácido úrico, estaban dentro del rango de la normalidad.

Tabla 12. Pruebas de laboratorio. Estadísticos descriptivos

	Velocidad de sedimentación	Fibrinógeno	Ácido úrico	Glucosa ingreso	Glucosa alta (*)	Colesterol total	Triglicéridos	Microalbuminuria	LDH
Unidades	mm/h	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/L	UI/L
Media	30,5	412,4	5,6	135,3	162,6	195,2	129,2	94,8	366,3
Mediana	22,0	387,5	5,5	119,5	144,0	190,0	111,0	26,4	337,0
Desv. estándar	23,2	123,5	1,7	56,5	63,3	45,7	68,0	147,3	118,9
Mínimo	1,0	24,0	2,2	52,0	80,0	74,0	41,0	1,3	163,0
Máximo	112,0	912,0	13,0	467,0	420,0	337,0	453,0	605,0	1047,0
Perdidos	139	124	109	40	257	63	83	171	113

() Glucosa media capilar de las tres últimas determinaciones previas al alta.*

1.12. Variables ecocardiográficas

Los datos obtenidos mediante ecocardiografía se detallan en la tabla 13. La media de las medidas de la aurícula izquierda, septo interventricular, diámetro posterior del ventrículo izquierdo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo se encontraban dentro de la normalidad. La media de la masa ventricular izquierda calculada mediante la fórmula de Devereaux se encontraba dentro de la normalidad en hombres (media 128,9, DE 39,9 g/m²) y por encima de la normalidad en mujeres (media 120,3, DE 46,5 g/m²), siendo los valores de referencia 134 g/m² y 110 g/m² respectivamente.

En la mayoría de los pacientes se objetivó una fracción de eyección mayor del 60% (n: 250; 84,2%) y disfunción diastólica (n: 181; 74,8%). En 132 de los 291 pacientes en los que se estimó la masa ventricular (45,4%), existía hipertrofia del ventrículo izquierdo. En 89 pacientes (30%) se observó dilatación auricular izquierda y en sólo 16 (5,4%) se apreció disquinesia del ventrículo izquierdo.

Tabla 13. Ecocardiograma. Estadísticos descriptivos

	Aurícula izquierda	Septo interventricular	Diámetro posterior VI	Fracción de eyección	MVIi Devereux
Unidades	mm	mm	mm	%	g/m ²
Media	38,6	11,0	10,4	65,4	125,2
Mediana	37,5	10,6	10,2	67,0	116,5
Desv. estándar	7,1	2,2	1,7	9,6	43,0
Mínimo	23,0	6,0	6,1	13,0	40,0
Máximo	64,4	21,2	15,6	84,0	314,9
Perdidos	139	139	140	139	143

2. Análisis bivariante

A continuación se muestran los resultados obtenidos al relacionar las variables independientes descritas, con el indicador de resultado principal: situación de incapacidad al alta o escala de Rankin modificada.

Por motivos de relevancia clínica, la variable resultado se agrupó en dos categorías: independencia-dependencia parcial, y dependencia total-exitus.

2.1. Relación entre las características demográficas y factores de riesgo y la dependencia al alta

En la tabla 14 se detalla la relación entre las variables demográficas y factores de riesgo y la dependencia al alta. El antecedente de FA y presentar un índice de Barthel menor de 100 se asociaron de forma significativa a un peor pronóstico, con una OR de 2,79 ($p < 0,001$) y 2,13 ($p 0,003$) respectivamente.

Tabla 14. Relación entre los antecedentes personales y la dependencia al alta (escala de Rankin)

Antecedente	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
Género				0,09
Hombre (240)	200 (83,3%)	40 (16,7%)	1	
Mujer (194)	149 (76,8%)	45 (23,2%)	1,53 (0,98 – 2,32)	
Hipertensión arterial				0,86
No (180)	144 (80,0%)	36 (20,0%)	1	
Sí (254)	205 (80,7%)	49 (19,3%)	0,96 (0,59 – 1,55)	
Diabetes mellitus				0,81
No (265)	212 (80,0%)	53 (20,0%)	1	
Sí (168)	136 (81,0%)	32 (19,0%)	0,94 (0,58 – 1,53)	
Dislipemia				0,45
No (378)	312 (79,9%)	76 (20,1%)	1	
Sí (56)	47 (83,9%)	9 (16,1%)	0,76 (0,36 – 1,62)	
Fibrilación auricular				<0,001
No (370)	308 (83,2%)	62 (16,8%)	1	
Sí (64)	41 (64,1%)	23 (35,9%)	2,79 (1,56 – 4,97)	
Ictus				0,23
No (347)	283 (81,6%)	64 (18,4%)	1	
Sí (87)	66 (75,9%)	21 (24,1%)	1,41 (0,80 – 2,47)	
IAM				0,87
No (412)	331 (80,3%)	81 (19,7%)	1	
Sí (22)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	0,91 (0,30 – 2,76)	
ICC				0,56
No (414)	334 (80,7%)	80 (19,3%)	1	
Sí (20)	15 (75,0%)	5 (25,0%)	1,39 (0,49 – 3,94)	
Barthel				0,003
Normal (299)	252 (84,3%)	47 (15,7%)	1	
< 100 (123)	88 (71,5%)	35 (28,5%)	2,13 (1,29 – 3,52)	
Obesidad				0,94
IMC ≤ 30 (332)	266 (80,1%)	66 (19,9%)	1	
IMC > 30 (79)	63 (79,7%)	16 (20,3%)	1,02 (0,55 – 1,89)	

Respecto al género, el sexo femenino predominaba de forma significativa en los pacientes con antecedentes de HTA, IAM y con una mayor dependencia previa (índice de Barthel menor de 100).

Los pacientes con FA presentaron el antecedente de ICC con más frecuencia que los que no tenían FA de forma significativa (17,2% vs 2,4%; $p < 0,001$). El tamaño auricular izquierdo fue significativamente superior en los pacientes con FA, frente a los que no la padecían (45,8 mm vs 37,2 mm; $p < 0,001$). El antecedente de FA fue más frecuente de forma significativa en los ictus embólicos respecto a los de diferente etiología (62,1% vs 37,9%; $p < 0,001$).

En cuanto a los tratamientos previos (Tabla 15), el tratamiento con antiagregantes se asociaba a un peor pronóstico (OR 1,68, $p < 0,05$).

Tabla 15. Relación entre los tratamientos previos y la dependencia al alta

Tratamientos	Independencia /dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
Tratamiento hipotensor				0,37
No (202)	166 (82,2%)	36 (17,8%)	1	
Sí (211)	166 (88,7%)	45 (21,3%)	1,25 (0,77 – 2,04)	
Antidiabéticos o insulina				0,83
No (304)	243 (79,9%)	61 (20,1%)	1	
Sí (129)	105 (81,4%)	24 (18,6%)	0,91 (0,54 – 1,54)	
Antiagregantes				0,04
No (314)	260 (82,8%)	54 (17,2%)	1	
Sí (120)	89 (74,2%)	31 (25,8%)	1,68 (1,01 – 2,77)	

2.2. Evaluación clínica

La fiebre (OR 8,03, $p < 0,001$), la desorientación (OR 17,5, $p < 0,001$) y el nivel de conciencia (OR 26, $p < 0,001$) mostraron una fuerte asociación con un mal pronóstico (Tabla 16).

Tabla 16. Relación entre las variables clínicas y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total+ exitus	OR (IC95%)	p
Temperatura				
< 38° C (324)	291 (89,8%)	33 (10,2%)	1	<0,001
≥ 38° C (107)	56 (52,3%)	51 (47,7%)	8,03 (4,76 – 13,5)	
Nivel de conciencia				
Normal (364)	332 (90,7%)	34 (9,3%)	1	<0,001
Disminuido (70)	19 (27,1%)	51 (72,9%)	26,0 (13,9 – 50,0)	
Desorientación				
No (278)	265 (95,3%)	13 (4,7%)	1	<0,001
Sí (156)	84 (53,8%)	72 (46,2%)	17,5 (9,26 – 33,3)	

2.3. Evaluación neurológica

Respecto a la valoración neurológica, estableciendo un punto de corte en 4 puntos, los pacientes con una puntuación en la escala de NIHSS ≥ 4 tenían más riesgo de presentar mayor dependencia al alta (OR 20,8, $p < 0,001$) (Tabla 17). La puntuación media en dicha escala era de 5,8 (DE 4,3) en el grupo independiente/dependencia parcial (lo cual se acercaba al punto de corte de 4 puntos utilizado en nuestro estudio) y de 18,3 (DE 6,7) en el grupo de dependencia total o exitus ($p < 0,001$),

Tabla 17. Relación entre la valoración neurológica (escala de NIHSS) y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
NIHSS				<0,001
≤ 4 puntos (181)	177 (97,8%)	4 (2,2%)	1	
> 4 puntos (253)	172 (68%)	81 (32%)	20,8 (7,5 – 58,1)	

En el grupo de mejor pronóstico la puntuación NIHSS disminuyó 3,1 puntos al alta (DE 3,1) respecto al ingreso, mientras que en el grupo de mal pronóstico la puntuación al alta apenas variaba (media -0,1; DE 3,9) con significación estadística ($p < 0,001$).

2.4. Evaluación radiológica

Existían alteraciones en la TC en mayor proporción en el grupo dependencia total/exitus (OR 2,27, p 0,03) (Tabla 18).

Tabla 18. Relación entre los hallazgos radiológicos y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
TC				0,03
Normal (83)	74 (89,2%)	9 (10,8%)	1	
Alterado (342)	268 (78,4%)	74 (21,6%)	2,27 (1,08 – 4,74)	

2.5. Clasificación

Respecto a la *clasificación topográfica*, los ictus localizados a nivel de la circulación anterior izquierda se asociaban a un peor pronóstico (OR 1,92, p 0,002) (Tabla 19).

En base a la *clasificación de Oxfordshire* (Tabla 20), el infarto total se asociaba claramente a un mal pronóstico (OR 41,6, p<0,001), seguido del ictus de circulación posterior (OR 3,89, p<0,001).

Tabla 19. Relación entre la clasificación topográfica y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
Topografía				0,002
Circulación ant. D* (125)	105 (84%)	20 (16%)	1	
Circulación ant. I (183)	34 (73,2%)	49 (26,8%)	1,92 (1,08 – 3,43)	
Circulación post. (79)	65 (82,3%)	14 (17,7%)	1,13 (0,53 – 2,39)	
Indeterminado (37)	37 (100%)	0	0	

*D = derecha; I = izquierda; ant. = anterior; post. = posterior

Tabla 20. Relación entre la clasificación de Oxfordshire y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)
Clasificación de Oxfordshire			
Infarto parcial (101)	95 (94,1%)	6 (5,9%)	1
Infarto total (87)	24 (27,6%)	63 (72,4%)	41,6 (16,1 – 107)
Infarto circulación post.(71)	57 (80,3%)	14 (19,7%)	3,89 (1,42 – 10,7)
Infarto lacunar (170)	168 (98,8%)	2 (1,2%)	0,19 (0,04 – 0,95)

P<0,001

El infarto total, que era el grupo de peor pronóstico, se asociaba a cifras elevadas de PAS en el Holter 1, seguido por los ictus de circulación posterior, infarto parcial e infarto lacunar (Figura 12). Las diferencias de PA entre los diferentes grupos fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$). Cuando comparamos los ictus lacunares frente al resto, observamos que la PA era significativamente menor en este grupo (144 mm Hg vs 134 mm Hg; $p<0,001$).

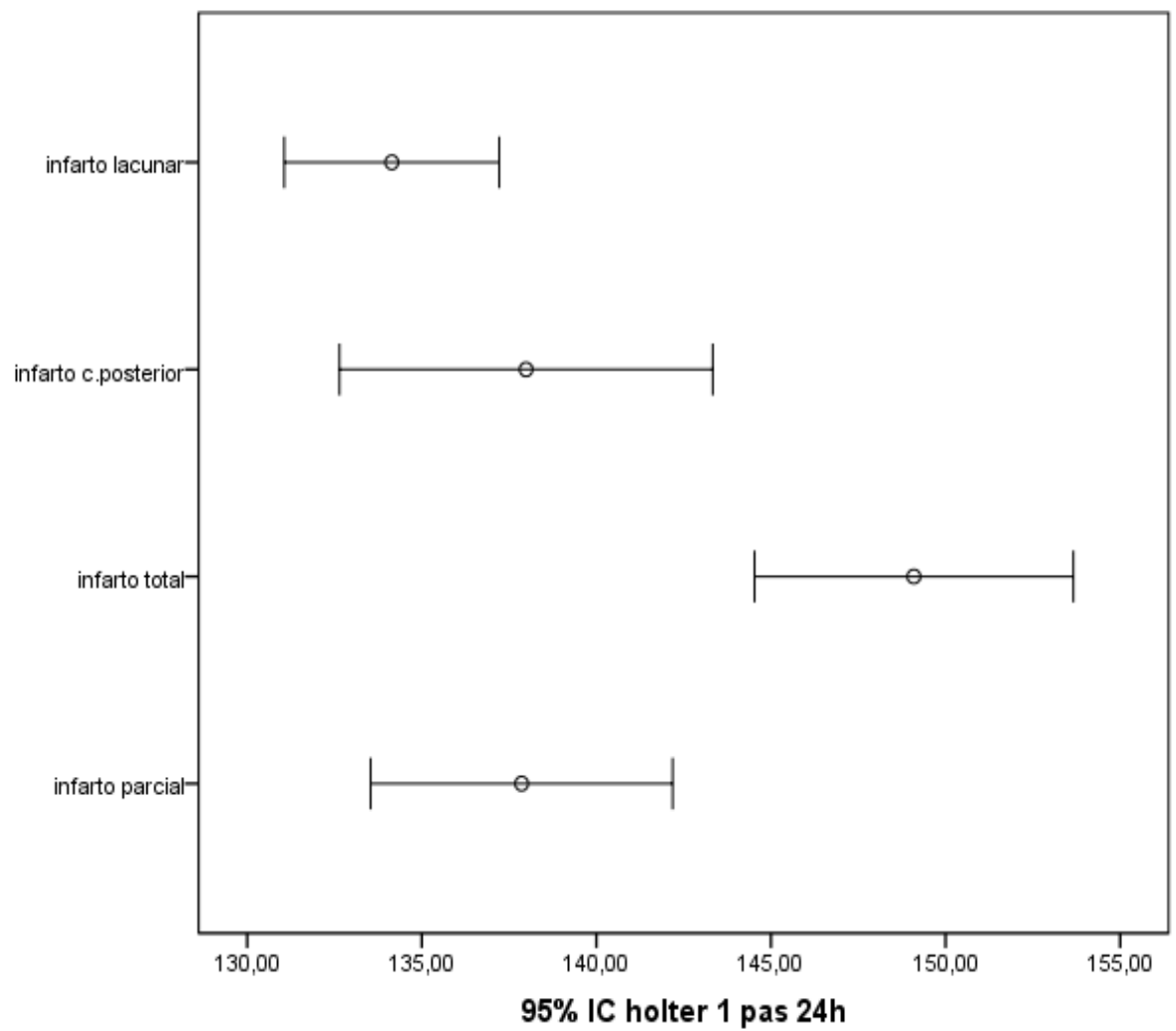


Figura 12. Clasificación de Oxfordshire en relación a las cifras de presión arterial sistólica (PAS) del Holter 1.

Asimismo, los infartos totales se relacionaban con mayor puntuación en la escala NIHSS (Figura 13).

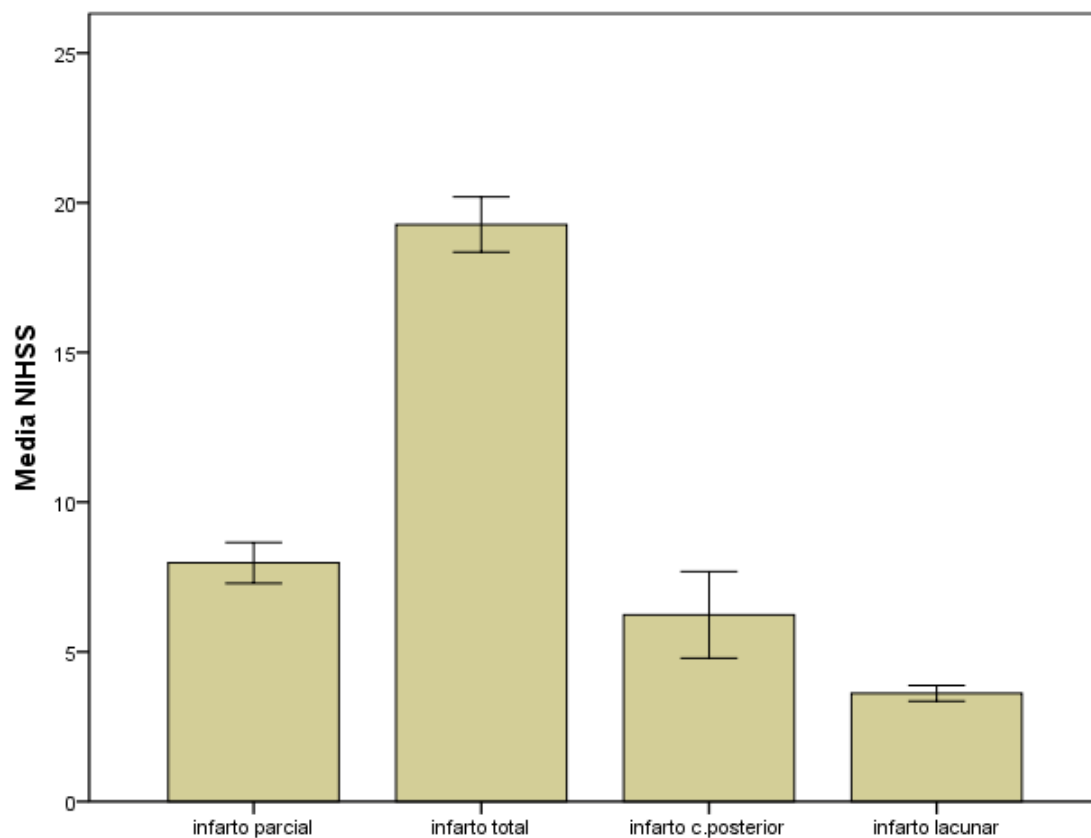


Figura 13. Clasificación de Oxfordshire en relación a la severidad neurológica (escala NIHSS).

Resultados

Los ictus no lacunares, respecto a los lacunares, se asociaban de forma significativa al grupo de mayor dependencia (OR 61,6, $p < 0,001$) (Tabla 21).

Tabla 21. Relación entre severidad del ictus (infarto lacunar/no lacunar) y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
Tipo de infarto				
Lacunar (207)	205 (99%)	2 (1%)	1	<0,001
No lacunar (221)	138 (62,4%)	83 (37,6%)	61,6 (14,9 – 255)	

Resultados

En cuanto a la etiología, los ictus embólicos se relacionaban con peor pronóstico (OR 2,80; IC 95% 1,67-4,69; $p < 0,001$). El cambio de la PAD entre el Holter 1 y el Holter 2 era diferente en los ictus embólicos respecto a los no embólicos. La PAD no sólo no disminuyó en el Holter 2 sino que incluso aumentó en los ictus embólicos (Figura 14).

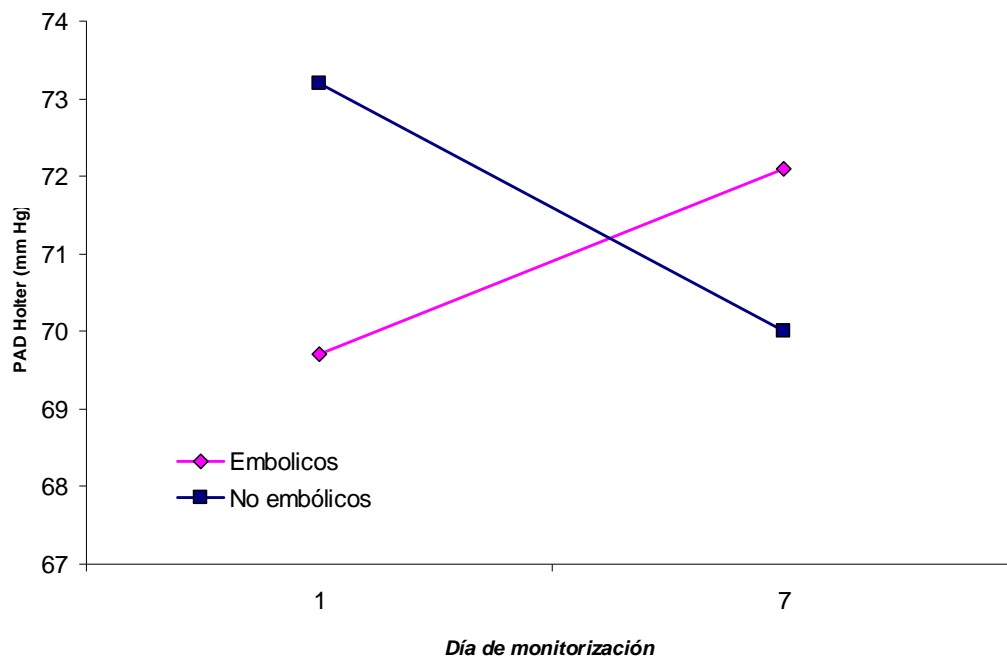


Figura 14. Evolución de la PAD entre los días 1 y 7 en los ictus embólicos y no embólicos.

2.6. Relación de las medidas de la PA con la dependencia al alta

La medida de la PA mediante holter reflejó que en el día 1 del ingreso, cifras mayores de PAS ($p<0,001$), FC ($p<0,001$) y la DE o variabilidad de la PAD ($p 0,03$) y de la FC ($p 0,03$) se asociaban al grupo de mayor dependencia (Tabla 22).

Tabla 22. Relación entre las medidas del Holter día 1 y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	Diferencia (IC95%)	p
PAS 24h	136,3 (21,2)	148,5 (22,2)	-12,1 (-17,3 a -7,0)	<0,001
DE PAS 24h	14,0 (4,2)	14,0 (4,9)	0 (-1 a 1)	1
PAD 24h	72,3 (11,6)	73,1 (13,4)	-0,8 (-3,7 a 2,0)	0,57
DE PAD 24h	9,6 (2,7)	8,9 (2,8)	0,7 (0,1 a 1,4)	0,03
PAM 24h.	93,6 (13,4)	98,2 (15,0)	4,6 (-7,9 a -1,3)	0,006
FC 24h	72,6 (12,7)	79,3 (15,7)	-6,7 (-9,9 a -3,5)	<0,001
DE FC 24h	6,4 (2,5)	7,3 (3,5)	-0,9 (-1,7 a -0,1)	0,03
Caída nocturna PAS	-5,0 (10,6)	1,8 (12,2)	-6,8 (-9,5 a -4,1)	<0,001
Caída nocturna PAD	-3,2 (6,3)	1,1 (6,7)	-4,3 (-5,8 a -2,7)	<0,001
Caída nocturna PAM	-3,3 (7,3)	1,6 (7,1)	-4,9 (-6,8 a -3,1)	<0,001
Caída nocturna FC	-4,0 (6,2)	0,5 (9,7)	-4,5 (-6,3 a -2,8)	<0,001

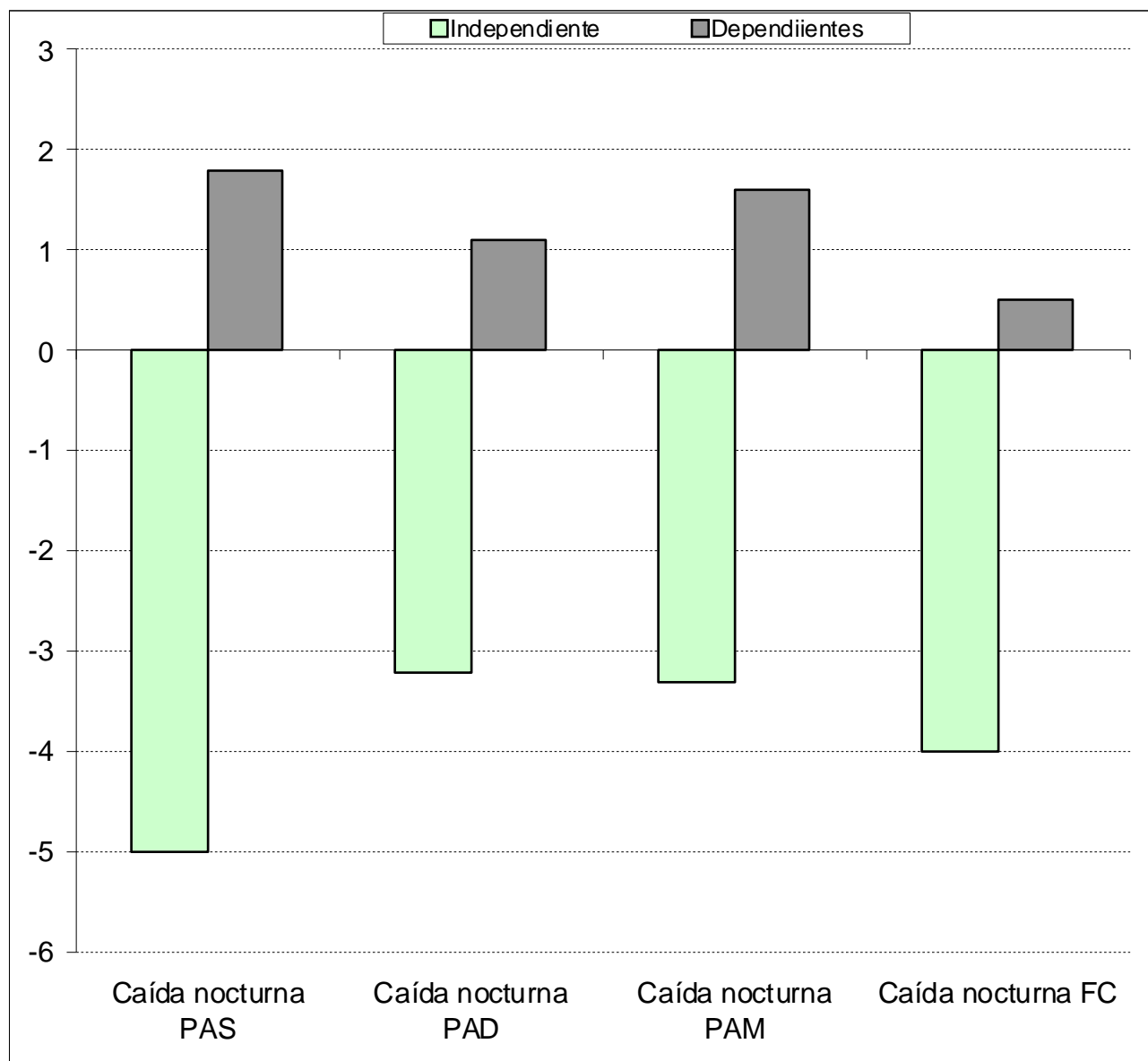


Figura 15. Relación entre la caída nocturna de las medidas del Holter 1 y el pronóstico funcional.

La caída nocturna de todas las medidas se relacionaba con un buen pronóstico ($p < 0,001$) (Tabla 23 y Figura 15).

Tabla 23. Relación entre la caída nocturna y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)
Patrón caída nocturna			
No Dipper (152)	102 (67, 1%)	50 (32, 9%)	1
Dipper (224)	198 (88, 4%)	26 (11, 6%)	0,27 (0,16 – 0,46)

$p < 0,001$

La variable diferencial delta expresa el cambio producido en los valores medios entre la primera y la segunda monitorización de 24 horas. Los valores medios de la PA fueron inferiores de forma significativa en la segunda monitorización (Tabla 24) respecto a la PAD ($p < 0,001$) y a la FC ($p < 0,001$).

Tabla 24. Relación entre los cambios en el Holter 2 respecto al Holter 1 (delta) y la dependencia al alta

Delta (Holter 2 – Holter 1)	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	Diferencia (IC95%)	p*
PAS 24h	-7,5 (14,6)	-1,5 (24,1)	-6,0 (1,0 a -13,1)	0,17
PAD 24h	-3,6 (10,0)	3,2 (11,2)	-6,9 (-3,7 a -10,0)	<0,001
PAM 24h.	-4,7 (10,5)	1,2 (14,4)	-5,9 (-1,6 a -10,4)	0,009
FC 24h	-2,3 (7,8)	2,3 (13,2)	-4,6 (-0,7 a -8,5)	0,001

* U de Mann-Whitney

En la tabla 25 se muestra la relación entre los cambios en los niveles de PA y FC a lo largo del ingreso hospitalario (variable diferencial delta), y los cambios en la misma dirección de la escala NIHSS. Es decir, un aumento de la PAD (p 0,002), PAM (p 0,031) y FC (p 0,01) durante el ingreso se relacionaba de forma significativa con un empeoramiento neurológico (aumento en la puntuación de la escala NIHSS) y viceversa.

Tabla 25. Correlación entre los cambios en los niveles de presión arterial y de frecuencia cardiaca (delta Holter 2 – Holter 1) con los cambios en la escala NIHSS (delta NIHSS)

	Rho	p
Delta PAS (Holter 2 – Holter 1)	0,11	0,09
Delta PAD (Holter 2 – Holter 1)	0,19	0,002
Delta PAM (Holter 2 - Holter 1)	0,14	0,031
Delta FC (Holter 2 - Holter 2)	0,17	0,01

Rho de Spearman

2.7. Relación entre las variables analíticas y la dependencia al alta

Respecto a las variables analíticas, la LDH (media 450,0, DE 159,7 UI/L) y la glucosa al alta (media 196,1, DE 82 mg/dL) tenían una estrecha asociación con el grupo de mayor dependencia, $p < 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente (Tabla 26). También se relacionaban con peor pronóstico la elevación de VSG ($p < 0,034$), fibrinógeno ($p = 0,04$) y glucosa al ingreso ($p = 0,01$). Sin embargo, los niveles de ácido úrico fueron significativamente mayores en el grupo de mejor pronóstico ($p = 0,013$).

Tabla 26. Relación entre las variables analíticas y la dependencia al alta

	Independencia / dependencia parcial	Dependencia total + exitus	Diferencia (IC95%)	p
VSG mm/h	29,1 (22,6)	36,3 (25,2)	-7,2 (-13,9 a -0,6)	0,034
Fibrinógeno mg/dL	405,5 (119,6)	441,7 (135,8)	-36,2 (-710, a -1,5)	0,04
Ácido úrico mg/dL	5,7 (1,7)	5,1 (1,7)	0,6 (0,1 a 1,1)	0,013
Glucosa ingreso mg/dL	130,7 (56,0)	154,3 (54,8)	-23,6 (-37,8 a -9,4)	0,01
Glucosa alta (*) mg/dL	152,4 (53,0)	196,1 (82,0)	-43,8 (-71,0 a -16,5)	0,002
Colesterol mg/dL	198,0 (46,0)	181,8 (42,5)	16,1 (4,2 a 28,2)	0,009
Triglicéridos mg/dL	131,5 (66,7)	120,0 (73,9)	11,5 (-7,0 a 30,0)	0,22
LDH UI/L	343,8 (93,2)	450,0 (159,7)	-106,1 (-147,3 a 65,0)	<0,001
PCR mg/dL	3,5 (5,8)	5,6 (6,6)	-2,1 (-4,6 a 0,4)	0,10
Microalbuminuria mg/L	86,7 (143,8)	126,5 (157,9)	-39,8 (-84 a 4,2)	0,08

(*) *Media de tres últimas determinaciones de glucemia capilar previas al alta.*

2.8. Relación entre las variables ecocardiográficas y la dependencia al alta

De las variables ecocardiográficas, únicamente el tamaño de la aurícula izquierda fue diferente en ambos grupos pronósticos (Tabla 27). Sin embargo, esta asociación no se observó para un punto de corte de 40 mm (Tabla 28).

Tabla 27. Relación entre las medidas ecocardiográficas y la dependencia al alta

	Independencia /dependencia parcial	Dependencia total + exitus	Diferencia (IC95%)	p
Aurícula izquierda	38,3 (6,8)	40,6 (8,0)	-2,3 (-4,6 a -0,01)	0,049
Septo interventricular	11,0 (2,2)	10,8 (1,7)	0,20 (-0,39 a 0,77)	0,52
Diámetro posterior VI	10,4 (1,8)	10,5 (1,5)	-0,10 (-0,60 a 0,50)	0,77
Fracción de eyección	65,3 (9,9)	65,8 (7,9)	-0,4 (-3,6 a 2,7)	0,78
MVli Devereux	125,8 (43,7)	121,6 (39,0)	4,2 (-9,8 a 18,2)	0,55

Tabla 28. Relación entre los hallazgos ecocardiográficos y la dependencia al alta

	Independencia /dependencia parcial	Dependencia total + exitus	OR (IC95%)	p
Aurícula izquierda				0,26
< 40 mm (208)	181 (87%)	27 (13%)	1	
> 40 mm (89)	73 (82%)	16 (18%)	1,47 (0,75 – 2,89)	
Hipertrofia VI				0,62
No (166)	134 (84,3%)	25 (15,7%)	1	
Sí (125)	114 (86,4%)	18 (13,6%)	0,85 (0,44 – 1,63)	
Disquinesia				0,71
No (279)	240 (86%)	39 (14,0%)	1	
Sí (16)	13 (81,2%)	3 (18,8%)	1,42 (0,39 – 5,21)	
Disfunción diastólica				0,75
No (61)	53 (86,9%)	8 (13,1%)	1	
Sí (181)	160 (88,4%)	21 (11,6%)	0,87 (0,36 – 2,08)	
Fracción de eyección				0,32
≥ 60% (47)	38 (80,9%)	9 (19,1%)	1	
< 60% (250)	216 (86,4)	34 (13,6%)	0,67 (0,30 – 1,50)	

3. Análisis multivariante

3.1. Variables predictoras

Entre las variables que habían obtenido mayor significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis bivalente en relación con el grado de discapacidad o exitus, fueron seleccionadas las siguientes:

- NIHSS: explorando diferentes puntos de corte.
- Tipo de infarto: lacunar / no lacunar.
- FC medida mediante Holter y reflejada en un incremento de 1 lpm.
- Patrón "dipper".
- Glucemia al ingreso (punto de corte: 110 mg/dl).

Los modelos finales se muestran en las tablas 29 a 33.

La capacidad discriminativa, medida por el área bajo la curva ROC, fue mayor para los modelos 1 y 4, aunque este último mostró problemas de linealidad en relación a la escala NIHSS, y además la variable PAS no fue estadísticamente significativa.

El NIHSS fue incluido en todos los modelos excepto en el 5, mostrando una relación independiente significativa con el pronóstico cuando era introducido como variable continua (modelo 4) y cuando el punto de corte seleccionado fue de 7 puntos (modelos 1 y 2).

El patrón "dipper" se mostró como un factor protector en todos los modelos estimados. La frecuencia cardíaca se asoció a un peor pronóstico de forma significativa en todos los modelos salvo en el modelo 1.

El infarto no lacunar (versus lacunar) se comportó como un factor de mal pronóstico en todos los modelos estimados, excepto el 4.

De todos los modelos evaluados, los que reunieron las mejores características estadísticas y de interpretación y aplicabilidad clínicas fueron los modelos 1 y 2.

3.2. Modelos multivariantes

Tabla 29. Modelo multivariante de regresión logística (modelo 1).

	OR (IC95%)	p
NIHSS		0,002
≤ 7 puntos (ref)	1	
> 7 puntos	8,43 (2,40 – 56,0)	
Tipo de infarto		0,002
Lacunar (ref)	1	
No lacunar	11,6 (2,40 – 55,9)	
Frecuencia cardiaca Holter (Incremento 1 lpm)	1,025 (0,998 – 1,052)	0,065
Patrón Dipper		0,01
No (ref)	1	
Sí	0,32 (0,16 – 0,62)	
Glucosa al ingreso		0,007
≤ 110 mg/dl	1	
> 110 mg/dl	3,54 (1,59 – 7,91)	

Área bajo la curva ROC = 0,91 (IC 95% 0,89 – 0,94)

Tabla 30. Modelo multivariante de regresión logística (modelo 2)

	OR (IC95%)	p
NIHSS		<0,001
≤ 7 puntos (ref)	1	
> 7 puntos	7,84 (3,21 – 19,2)	
Tipo de infarto		0,001
Lacunar (ref)	1	
No lacunar	12,5 (2,66 – 58,9)	
Frecuencia cardiaca Holter (Incremento 1 lpm)	1,032 (1,006 – 1,059)	0,017
Patrón Dipper		0,001
No (ref)	1	
Sí	0,34 (0,18 – 0,66)	
PAS Holter 1 (incremento 10 mmHg)	1,13 (0,95 – 1,34)	0,17

Á
Área bajo la curva ROC = 0,90 (IC 95% 0,87 – 0,94)

Tabla 31. Modelo multivariante de regresión logística (modelo 3).

	OR (IC95%)	p
NIHSS		0,31
≤ 4 puntos (ref)	1	
> 4 puntos	1,92 (0,55 – 6,73)	
Tipo de infarto		<0,0001
Lacunar (ref)	1	
No lacunar	32,0 (6,5 – 157)	
Frecuencia cardiaca Holter (Incremento 1 lpm)	1,026 (1,002 – 1,051)	0,034
Patrón Dipper		<0,001
No (ref)	1	
Sí	0,29 (0,16 – 0,55)	
PAS Holter 1 (incremento 10 mmHg)	1,15 (0,99 – 1,33)	0,069

Área bajo la curva ROC= 0,88 (IC 95% 0,84-0,91)

Tabla 32. Modelo multivariante de regresión logística (modelo 4).

	OR (IC95%)	p
NIHSS (incremento de 1 punto)	1,31 (1,21 – 1,41)*	<0,0001
Tipo de infarto		0,12
Lacunar (ref)	1	
No lacunar	3,61 (0,71 – 18,4)	
Frecuencia cardiaca Holter (Incremento 1 lpm)	1,042 (1,010 – 1,075)	0,034
Patrón Dipper		0,013
No (ref)	1	
Sí	0,37 (0,17 – 0,81)	
PAS Holter 1 (incremento 10 mmHg)	1,04 (0,86 – 1,27)	0,66

**Prueba de Box Tidwell significativa ($p=0,001$) → relación no lineal*

Área bajo la curva ROC = 0,95 (IC 95% 0,92 – 0,97)

Tabla 33. Modelo multivariante de regresión logística (modelo 5).

	OR (IC95%)	p
Tipo de infarto		<0,001
Lacunar (ref)	1	
No lacunar	47,2 (11,2 – 199)	
Frecuencia cardiaca Holter (incremento 1 lpm)	1,027 (1,002 – 1,051)	0,032
Patrón Dipper		
No (ref)	1	<0,001
Sí	0,29 (0,15 – 0,53)	
PAS Holter 1 (incremento 10 mmHg)	1,016 (1,001 – 1,031)	0,041
Área bajo la curva ROC = 0,88 (IC 95% 0,84 – 0,91)		

Al añadir secuencialmente las variables predictoras seleccionadas en el análisis multivariante (Figura 16), se objetiva un incremento significativo en el riesgo de presentar un mal pronóstico al introducir la escala NIHSS y el tipo de ictus (no lacunar).

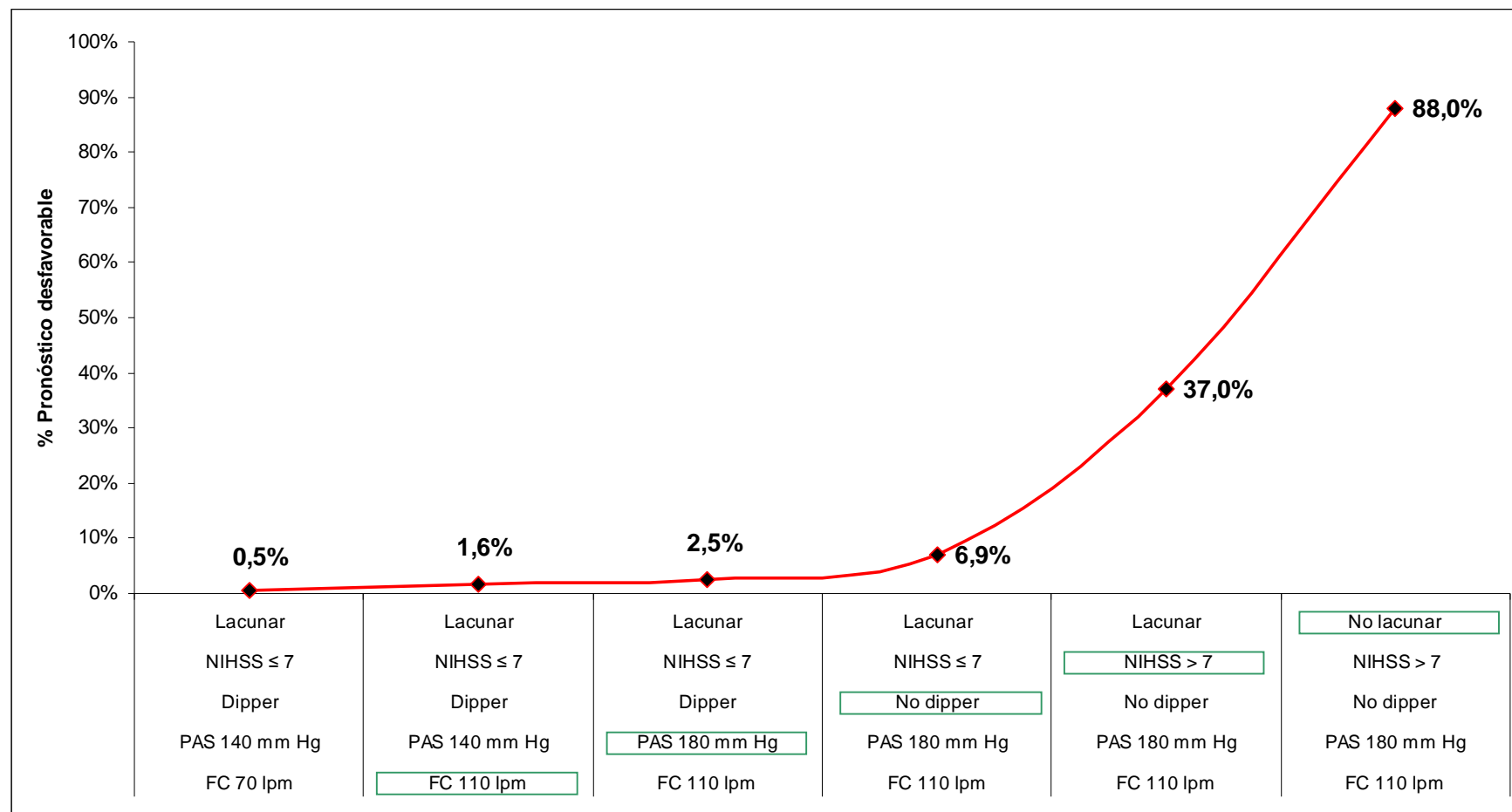


Figura 16. Perfiles de riesgo de mal pronóstico en el ictus isquémico agudo.

DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

1. La presión arterial en la fase aguda del ictus isquémico

Aproximadamente el 80% de los pacientes que presentan un ictus desarrolla HTA durante la fase aguda. Esta elevación de la PA es transitoria, descendiendo de forma espontánea y progresiva a lo largo de los 5-7 días siguientes (98;100).

Entre los factores que influyen en la elevación de la PA después de un ictus agudo se encuentran el antecedente de HTA, la activación del SNS, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la secreción de cortisol, el estrés de la hospitalización y la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores (118;119).

En nuestro estudio también se objetivó un aumento de la PA durante las primeras 24 horas desde el inicio del ictus. En cambio los pacientes del grupo control continuaban normotensos en el Holter 1, lo cual demostraba que esa elevación inicial de la PA después de un ictus no se debía al estrés hospitalario. Las alteraciones hormonales y del sistema nervioso autónomo anteriormente referidas son frecuentes en los pacientes diabéticos y en los que han presentado un ictus previamente. Además, en pacientes con HTA crónica la respuesta a un evento cerebrovascular es anormal debido a que la curva de la autorregulación está desplazada a la derecha (120;121). En nuestro trabajo el factor de riesgo más importante fue el antecedente de HTA, seguido de la diabetes mellitus y del antecedente de haber presentado un ictus previo, lo cual podría explicar esta elevación inicial de la PA.

El papel de esta elevación transitoria de la PA es controvertido, ya que es considerada por algunos autores como un factor protector para mantener la PPC en el área de penumbra isquémica, y por otros es considerada un signo de gravedad cuando se mantiene persistentemente elevada, siendo causa o consecuencia de complicaciones neurológicas como son el edema cerebral o la transformación hemorrágica. El significado de la evolución de la PA en la fase aguda en nuestro estudio se desarrollará mas adelante.

2. Presión arterial clínica frente a monitorización continua de la presión arterial

Se han llevado a cabo numerosos estudios que intentan explicar el valor pronóstico de la PA en la fase aguda del ictus isquémico. La mayoría de ellos han empleado la medida clínica de la PA, sobre todo al principio de la última década. En los últimos años este método está siendo relegado por la monitorización de 24 horas, dado que ha demostrado numerosas ventajas.

A pesar de que los primeros hallazgos en esta patología se obtuvieron mediante medida clínica aislada, en nuestro trabajo no hemos encontrado un valor pronóstico a la PA clínica.

En otros estudios tampoco se ha encontrado relación con el pronóstico empleando este tipo de medida, posiblemente porque realizaron simultáneamente monitorización 24 horas y este método superó a la PA clínica al igual que en nuestra serie(122-124).

En cambio, otros trabajos otorgan a la PA clínica obtenida al ingreso un importante papel pronóstico, relacionando la PAS y PAD obtenidas durante las primeras horas del ictus con la evolución a corto y largo plazo (15;18;125-127), si bien esto puede ser debido a que no tuvieron la oportunidad de comparar la PA con otros métodos de medida.

En nuestro estudio las cifras de PA clínica fueron significativamente mayores que las obtenidas mediante monitorización 24 horas.

Teóricamente la monitorización registra unas cifras de PA unos 5 mm Hg menores que la medida clínica (89). Pero en nuestro trabajo estas diferencias eran más acentuadas, demostrando una concordancia baja entre los dos métodos, pudiendo esto ser debido a la subjetividad en la medida de la PA clínica, ya que se llevó a cabo por diferentes observadores.

Estas diferencias entre los dos métodos se han descrito también en otros estudios; en uno de ellos se objetivó una diferencia de 4,7 mm Hg para la PAS y de 5 mm Hg para la PAD (128).

Esta sobreestimación de las cifras de PA mediante medida clínica aislada puede ser debida en parte al “efecto de bata blanca” y a la subjetividad entre observadores, entre otras causas. Ello conlleva consigo consecuencias respecto a la actitud terapéutica, ya que se puede “sobretratar” y producir efectos perjudiciales, al disminuir aún más la presión de perfusión cerebral, que en la fase aguda del ictus se encuentra ya suficientemente comprometida (129).

Monitorización

La medida de la PA en nuestro estudio se llevó a cabo mediante monitorización de 24 horas, habiendo demostrado este método múltiples ventajas respecto a la medida clínica aislada. Además, la PA es una variable dinámica y como tal sufre variaciones a lo largo del día. La monitorización durante 24 horas permite describir esta variabilidad.

Se ha demostrado que disminuye el estrés asociado (“hipertensión de bata blanca”), así como el componente subjetivo de la medida realizada por distintos observadores. Además se relaciona más estrechamente con la lesión de órgano diana (130-133).

Varios estudios que analizaron el comportamiento de la PA durante la fase aguda del ictus, utilizaron la monitorización continua durante 24 horas mediante el método oscilométrico. En nuestro trabajo empleamos este método, mediante el uso del mismo dispositivo que se utiliza en la monitorización ambulatoria (monitorización ambulatoria de la PA o MAPA también denominado holter de PA), salvo que aquí se realizó en pacientes ingresados, al igual que en otros estudios (123;128;134-142).

En otros trabajos se utilizó la monitorización continua, también mediante el método oscilométrico, pero difieren en el tipo de dispositivo, ya que el registro fue automático e inmediato mediante un monitor a pie de cama, como la monitorización utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos (124;143-146). La mayoría de estos dispositivos obtuvieron unas cifras de PA significativamente menores que la medida clínica, por ello, en la mayoría de los casos las dos medidas no pudieron ser comparables.

La monitorización de la PA se registró en nuestro estudio a lo largo de las primeras 24 horas, siguiendo las directrices de las guías clínicas para el manejo del ictus agudo que recomiendan vigilancia durante las primeras 24 horas (13). Sin embargo, algunos estudios sugieren que la monitorización de la PA en la fase aguda del ictus tiene mayor importancia en las primeras 6-12 horas y quizá no sea necesaria más allá de ese período. Este argumento se fundamenta en que aunque la ausencia de HTA al ingreso no descarta que se pueda producir posteriormente. Sí podría predecirse que si no presentan cifras elevadas de PA durante las primeras 6-12 horas es probable que permanezcan normotensos durante el resto del día. La aplicabilidad de estos datos es relativa, pues se basa en un estudio retrospectivo, el tamaño muestral era pequeño y todos los sujetos recibían tratamiento con fibrinólisis, por lo tanto eran pacientes seleccionados (145).

3. Variabilidad de la PA

El empleo de monitorización continua permitió describir esta característica de la PA. El aumento de la variabilidad se ha relacionado con la lesión de órgano diana en ancianos e hipertensos, sobre todo en relación a la PAM y a la PAD (147;148).

En nuestro trabajo, la PAS fue la medida que presentó mayor variabilidad tanto en el Holter 1 como en el Holter 2. Dado que la PAM era obtenida de forma indirecta mediante un cálculo que realizó el dispositivo holter, no estudiamos la variabilidad de esta medida como se realizó en otros estudios, considerando sólo la variabilidad de las medidas obtenidas directamente, es decir de la PAS y la PAD.

También objetivamos que la variabilidad de la PA era mayor en los pacientes con ictus que en los pacientes normotensos del grupo control. Después de un ictus se produce una pérdida del reflejo barorreceptor cardiaco, y esto puede contribuir a un aumento en la variabilidad de la PA (148).

En nuestro estudio la variabilidad de la PAD en el Holter 1 se asociaba en el análisis bivalente a un mal pronóstico, aunque esta relación no se mantenía en el análisis multivariante.

Otros estudios también han descrito una evolución desfavorable en los casos en los que aumentaba la variabilidad, sobre todo en relación a la PAD.

Dawson y cols. en un trabajo que sólo incluía ictus isquémicos y empleaba la monitorización oscilométrica automática se demostró que la variabilidad de la PAM y la PAD se asociaba a un peor pronóstico a los 30 días. Cada aumento de 1 mm Hg en la variabilidad de la PAM representaba una OR de 1,32 de presentar un mal pronóstico (124).

Según *Stead y cols.*, la variabilidad de la PAD en las primeras 3 horas se asociaba a mayor mortalidad a los 3 meses. En este estudio casi la mitad eran ictus embólicos y presentaban FA, lo cual se asocia a un peor pronóstico y podría justificar la elevada mortalidad descrita (28%) (148).

Delgado-Mederos y cols. en un trabajo con 80 pacientes que recibieron fibrinólisis se llegó a la conclusión, en base a criterios clínicos y de imagen (RM con difusión), que los pacientes con mejor pronóstico a los 3 meses eran aquellos que presentaban menor variabilidad de la PAS y PAD. Sin embargo, en aquellos en los que no se conseguía la recanalización, la variabilidad de la PAS se comportaba como el factor pronóstico más importante, definiendo un punto de corte de 14,6 mm Hg como el valor de variabilidad de la PAS que mejor discriminaba entre buen y mal pronóstico. Aunque el tamaño muestral era pequeño, la limitación más importante del estudio fue que el registro de la PA se realizó mediante medida clínica aislada, y este no es el mejor método para reproducir la variabilidad, como hemos referido anteriormente. Además, los estudios basados en el tratamiento con fibrinólisis son difícilmente comparables con otros en los que no se administró este tratamiento, como es nuestro caso, pues los criterios de selección de los pacientes se basan en un protocolo riguroso (150).

Existen otros estudios que describen la variabilidad pero no demuestran que represente un factor pronóstico adverso.

Ritter y cols. realizaron un estudio que analizaba como objetivo primario los valores extremos de PA en el ictus isquémico, medidos mediante monitorización oscilométrica automática. Describieron que aunque se alcanzaban cifras ≥ 220 mm Hg de PAS y ≥ 110 mm Hg de PAD en un 70% de los casos, esto no era indicador de mal pronóstico a los 3 meses. Alcanzar estos valores extremos sólo se relacionaba con el antecedente de HTA y mayor puntuación NIHSS al ingreso. El reclutamiento de los pacientes se realizó en las primeras 72 horas desde el inicio de los síntomas, a diferencia de nuestro estudio que se realizó en las primeras 24 horas, aunque los valores extremos se alcanzaron principalmente en las primeras 12 horas. El diseño era diferente, pues incluía AIT, los cuales tienen claramente mejor pronóstico a los 3 meses, e incluía a un 18% de pacientes que fueron tratados con fibrinólisis, y en este grupo se excluyen los pacientes con PA elevada extrema. Por ello la muestra se presupone con un pronóstico más favorable y menor variabilidad (144).

4. Ritmo circadiano de la presión arterial

En nuestro estudio predominaba el patrón "dipper" al igual que en la población general, que estaba representada en el grupo control. En el análisis bivariante se relacionaba claramente con el grupo de mejor pronóstico. En el análisis multivariante se mantenía en los modelos predictivos como factor protector, es decir el patrón "non-dipper" se asociaba claramente a un mal pronóstico.

Otros estudios también han demostrado que después de un ictus se conservaba el patrón circadiano "fisiológico", es decir el patrón "dipper", y que este patrón se asociaba a un buen pronóstico.

Según *Morfis y cols.*, en los ictus lacunares y embólicos se mantiene el patrón "dipper" como en la población normal, al igual que en nuestro estudio, aunque el tamaño muestral en su serie era pequeño ($n=62$) (138).

En un estudio de diseño similar al nuestro aunque de menor tamaño muestral ($n=72$), se realizó monitorización 24 horas de la PA durante los días 1 y 7. También, al igual que en nuestro estudio, se evaluó el pronóstico funcional una semana después (escala de Rankin). En este caso también era más frecuente el

patrón "dipper". Al clasificar a los pacientes según la severidad del ictus en "lacunares" y "no lacunares", los primeros presentaban una caída nocturna mayor de la PAD, lo que podría contribuir a explicar la evolución más favorable de los ictus lacunares. En el análisis multivarante sólo mantenía significación la caída nocturna de la PAD, ya que por cada bajada de 10 mmHg en la PAD nocturna en las primeras 24 horas del comienzo del ictus se cuadruplicaba la posibilidad de recuperación funcional (128). A diferencia de nuestro estudio se incluyeron sólo pacientes con un primer episodio de ictus y también algunos casos de ictus hemorrágico.

En los ictus lacunares la elevación de la PA nocturna y la disminución de la caída nocturna están relacionadas con la enfermedad progresiva de pequeño vaso (151).

En este tipo de ictus se ha demostrado, mediante monitorización 24 horas, que predominaba el patrón "dipper", sobre todo en relación a la PAD, y presentaban un patrón circadiano diferente a los "no lacunares" (139), ya que la caída nocturna era significativamente mayor.

En otro trabajo la única medida del patrón circadiano que se relacionó con un pronóstico desfavorable fue la PAS nocturna mayor de 165 mm Hg, aunque el estudio incluía ictus isquémicos y hemorrágicos y no utilizó monitorización de 24 horas (realizó la media de 3 determinaciones) (122).

Por el contrario, se ha descrito una pérdida de la caída nocturna después de un ictus en algunos estudios (128;152-154), aunque el tamaño muestral era pequeño y el tiempo de reclutamiento desde el inicio del ictus era muy variable (algunos hasta 4 semanas).

Está ampliamente demostrado que los pacientes hipertensos que pierden la caída nocturna tienen mayor riesgo de lesión de órgano diana y morbilidad cerebrovascular (85;155-157), y no sólo en los que está abolida, sino también en los que está disminuida (158).

Un estudio de 98 pacientes con ictus demostró que la caída nocturna estaba reducida en todos los subtipos, aunque incluía también ictus hemorrágicos (140). Esta pérdida de la caída nocturna en algunos casos de ictus agudo, se ha postulado que puede ser debida a la afectación de los centros autonómicos del

cerebro, en concreto a la corteza insular, y como resultado se produce una activación patológica del SNS y secundariamente una elevación de la PA nocturna (153).

Paradójicamente existe algún estudio que sugiere que la caída excesiva nocturna mayor de 10 mm Hg (patrón "extreme-dipper") producida por el tratamiento antihipertensivo, puede acelerar el aumento de las lesiones isquémicas cerebrales (159). En uno de los estudios anteriormente referidos, la PAD nocturna menor de 60 mm Hg (la media de 3 mediciones clínicas) se asociaba a un pronóstico desfavorable a los tres meses (122). El patrón llamado "extreme-dipper" se considera, al igual que el "non-dipper", como "no fisiológico" y se relaciona con el glaucoma de ángulo abierto (160).

En un estudio en 71 ictus isquémicos realizado con monitorización de 24 horas que analizaba la mortalidad a los 3 meses, el patrón circadiano no demostró valor pronóstico (137).

5. Significado de la evolución de la PA en la fase aguda sobre el pronóstico

5.1. Caída espontánea inicial de la PA

Está ampliamente demostrado que en la mayoría de los casos la PA desciende espontáneamente (sin intervención terapéutica) pocos días después del inicio del ictus (146;161;162).

En nuestro estudio esta caída espontánea se comprobó mediante la aplicación de monitorización en el día 1 y en el día 7. Se decidió realizar un segundo Holter en el día 7 porque de acuerdo con trabajos previos, la PA se estabiliza en los días siguientes y vuelve a cifras que pueden ser comparables a las previas al ictus (126;138;163). Por tanto, las cifras de PA registradas en el holter realizado en el día 7 son equivalentes a las cifras de PA que suele presentar el paciente habitualmente.

Observamos que todas las medidas de la PA descendieron significativamente al séptimo día, sobre todo en relación a la PAS, y este descenso se acentuó aún

más en los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo. Por tanto nuestro trabajo también demostró que se produce una caída espontánea de la PA que puede ser acentuada mediante tratamiento hipotensor. Resultados similares se observaron en otros estudios (130;138;146).

El descenso de la PAD, PAM y FC entre el Holter 1 y el Holter 2, se relacionaba en el análisis bivariante con el grupo de mejor pronóstico. Aunque este resultado no se mantenía en el análisis multivariante, sugiere que esta caída espontánea de la PA puede ser favorable en la evolución del paciente.

Estos hallazgos coinciden con los resultados de otros trabajos realizados mediante monitorización holter 24 horas. Según *Sartori y cols.*, una reducción moderada de la PAM durante las primeras 24 horas del ictus isquémico agudo, ya sea espontánea o por el tratamiento antihipertensivo, se asociaba a una reducción de la mortalidad a los 3 meses (137). Para *Vemmos y cols.*, una caída más brusca de la PAS en el ictus lacunar y en el aterotrombótico se asociaba a menor riesgo de edema y menor severidad a las 27 horas desde el inicio, aunque sólo estudiaba el pronóstico en esta fase hiperaguda (134).

Otros estudios realizados mediante medida clínica de la PA describen resultados similares. *Chamorro y cols.* en un estudio realizado en España que incluía 481 pacientes con ictus isquémico a los que se les administraba tratamiento antihipertensivo dentro de las primeras 24 horas, también se objetivó que la PA descendía a los pocos días después, y que un descenso de un 20%-30% al segundo día casi triplicaba las posibilidades de recuperación completa. Curiosamente, el edema cerebral ocurrió en su mayoría en los pacientes que habían presentado menor caída de la PAM, y sólo un 0,8% de los que presentaron esta complicación habían presentado una caída mayor de un 30% al segundo día. En consecuencia, el edema cerebral no se relacionó con una caída extrema de la PA. Pero en realidad el descenso de la PA no ocurrió en las primeras 24 horas. Dado que la administración del tratamiento fue vía oral, es decir que el efecto no fue inmediato, y que el reclutamiento se realizó en las primeras 48 horas de evolución del ictus, el descenso real fue posterior al 2º día, lo cual favorece el pronóstico y está en consonancia con las recomendaciones de las principales guías clínicas de no disminuir la PA en las

primeras 24 horas. El estudio tiene una limitación importante y es que se realizó con medida clínica aislada (164).

Christensen y cols. en otro trabajo se encontró un efecto pronóstico favorable en la caída espontánea de la PA en las primeras 4 horas, respecto al pronóstico. Se registró la PA cada 2 horas durante las primeras 24 horas mediante medida clínica, en pacientes con reclutamiento en las 6 primeras horas de evolución. Aunque era un estudio que incluía ictus isquémicos y también AIT (en los que el pronóstico es claramente mejor), demostró que los pacientes con evolución más favorable presentaban un descenso de la PA en las primeras 24 horas y que aquellos de mayor severidad no presentaban caída de la PAM (126).

5.2. La elevación de la PA como factor de mal pronóstico

En nuestro trabajo hemos encontrado una asociación entre la elevación de la PAS medida mediante monitorización durante las primeras 24 horas y un peor pronóstico funcional a corto plazo. Aunque el aumento de la PAS no es estrictamente significativo en el análisis multivariante ($p=0,16$), sí se puede incluir en la mayoría de los modelos predictivos, ya que al hacerlo mantienen una capacidad discriminativa importante (área bajo la curva ROC 0,90).

En cambio, en otros estudios la medida de la PA que mejor se correlacionaba con el pronóstico era la PAM (126;165).

La inclusión de la escala NIHSS en el análisis multivariante desplazaba a la PAS. Esto es debido a que la escala NIHSS se comportaba como un factor de confusión: es el principal factor de riesgo de mal pronóstico y además está estrechamente relacionada con la PA, sobre todo con la PAS, como demuestran numerosos estudios (126;134;135;144). Esto significa que a cifras mayores de PA, mayor puntuación en la escala NIHSS y por lo tanto mayor severidad.

Estudios previos también han hecho referencia al efecto deletéreo de la elevación de la PA al ingreso, y se ha asociado con deterioro neurológico y riesgo de recurrencia precoz. Esto se ha atribuido a la alteración de la barrera hematoencefálica, con aumento de la PPC, pérdida de la autorregulación cerebral y, como consecuencia, desarrollo de edema cerebral (136;166). Son

numerosos los estudios que relacionan la elevación de la PA después del ictus isquémico agudo, tanto clínica como la obtenida mediante monitorización de 24 horas, con el aumento de la mortalidad y la dependencia, aunque se desconoce si la elevación de la PA es causa o consecuencia del deterioro neurológico (15;18;40;123).

Vemmos y cols., en un estudio de monitorización continua tipo holter, mostró que la elevación de la PAS en la fase aguda se relacionaba con mayor riesgo de edema cerebral, y por lo tanto con peor pronóstico. A diferencia de nuestro trabajo, incluía un número importante de ictus hemorrágicos, no había ictus lacunares y los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo se excluyeron, lo que pudo contribuir a que los pacientes presentaran cifras mayores de PA y peor pronóstico (136).

Robinson y cols. realizaron un trabajo en el que clasificaron a los pacientes en tres grupos según las cifras de PA. Utilizaron también monitorización de 24 horas tipo holter. El grupo de pacientes con PA mayor o igual de 160 mm Hg se asociaba a mayor mortalidad a largo plazo (a los 2 años y medio). Hay que señalar sin embargo que el estudio incluía ictus hemorrágicos, los cuales se relacionan claramente con cifras más elevadas de PA (123).

En el estudio SIST-ISTR (167) realizado en pacientes que recibieron fibrinólisis, se objetivó una relación estrecha entre la PAS elevada, cuando se analizaba como una variable continua, y un pronóstico adverso a los 3 meses. Era un estudio retrospectivo y con medida clínica aislada, aunque con un tamaño muestral muy grande.

Algunos autores defienden el papel beneficioso de la elevación de la PA, considerándola un factor protector para mantener la PPC en la zona de penumbra isquémica. Para respaldar esta hipótesis postulan que, una vez se haya reperfundido la zona isquémica, la PA elevada ya no sería necesaria y se normalizaría. Para ello llevaron a cabo un estudio con fibrinólisis intraarterial y midieron la PA hasta 12 horas después. Describieron una mayor caída de la PAS en las 12 horas posteriores en los pacientes en los que la recanalización intraarterial fue efectiva. En aquellos en los que no se consiguió la recanalización, la PAS se mantenía elevada. Para que el tratamiento

antihipertensivo previo no interfiriera en los resultados, se analizó por separado. Aunque el estudio obtuvo conclusiones interesantes, tiene limitaciones importantes: la PA se obtuvo únicamente mediante medida clínica aislada y sólo en tres ocasiones (al ingreso, 1 hora y 12 horas después de la fibrinólisis) y aunque la caída de la PA se relacionó con la recanalización, no se pudo relacionar directamente con un buen pronóstico (168).

Semplicini y cols. demostraron que el grupo de pacientes con mejor pronóstico a los 7 días era el que presentaba cifras de PAS y PAD mayores, y que en este grupo predominaban los ictus lacunares. Esto coincide con otros estudios que describen la evolución más benigna de los ictus lacunares, por lo menos a corto plazo. Pero hay un dato interesante, y es que es reseñable que la mayoría eran hipertensos previamente (79%) y de ellos la mitad nunca había recibido tratamiento antihipertensivo, lo que podría justificar el hallazgo de cifras elevadas en pacientes en los que se presupone un buen pronóstico. Por otro lado es un estudio bastante limitado por ser retrospectivo, la muestra no era muy grande y además la PA se recogió mediante medida clínica convencional (127).

En el estudio INWEST se incluyeron 265 pacientes con ictus isquémico en un ensayo aleatorizado a doble ciego, en el que los pacientes fueron asignados a recibir placebo, dosis bajas de nimodipino y dosis altas de nimodipino, al principio empleando la vía intravenosa y después vía oral en los dos grupos de tratamiento. El estudio finalizó precozmente por el aumento de la mortalidad en el grupo de tratamiento (169) y esto se relacionó con el descenso brusco de la PAD. Sin llegar a emitir una valoración sobre la idoneidad o no del tratamiento, cabe destacar que la mayoría eran ictus moderados-severos, lo que pudo influir en el pronóstico adverso.

Algunos estudios no han encontrado un valor pronóstico a la PA. A veces se ha relacionado con las complicaciones neurológicas como el edema cerebral o la transformación hemorrágica. En nuestro estudio, aunque se realizó una segunda TC cuando la evolución fue desfavorable, estos datos no se utilizaron como variable.

Dávalos y cols. llevaron a cabo el European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I), en el que se incluyeron 615 pacientes con ictus isquémico en un estudio aleatorizado, doble ciego, donde los pacientes recibieron tratamiento con rtPA o placebo en las primeras 6 horas del inicio de los síntomas, no se objetivó relación entre la PA y el pronóstico. A corto plazo los indicadores de mal pronóstico fueron el edema cerebral y el tamaño del ictus en la TC. El empeoramiento tardío ocurrió en los pacientes con edema cerebral, con mayor severidad neurológica y edad más avanzada (170).

5.3. Relación en forma de “U”

Se ha descrito una relación en forma de “U” entre las cifras de PA y el pronóstico. Es decir que puede existir un nivel umbral de la PA a partir del cual cualquier variación tanto en sentido ascendente como descendente conllevaría una evolución desfavorable. Esta relación se ha definido en la mayoría de los estudios con la PAS.

En nuestro trabajo no exploramos un nivel umbral de la PA, pero sí utilizamos la PAS como la medida de la PA con mayor capacidad pronóstica, incluyéndola en los modelos predictivos.

Un descenso brusco de PA en la fase aguda (tanto espontáneo como farmacológico) se ha asociado a un mal pronóstico. En un estudio realizado en España en pacientes con ictus agudo con monitorización continua, se concluyó sobre el efecto perjudicial de disminuir la PA en las primeras 24 horas si el descenso de la PAS era mayor de 20 mm Hg, ya que se asociaba a deterioro neurológico precoz y aumento del tamaño del área infartada. Describían asimismo una relación en forma de “U” entre la PA durante la fase aguda y el pronóstico, siendo 180 mmHg el umbral de PAS por debajo del cual existiría una repercusión negativa en el pronóstico a los 6 meses (18).

Existen otros estudios que hacen referencia a este tipo de relación, aunque emplearon medida clínica aislada.

Vemmos y cols. describen una relación no lineal entre una única medida de PA en las primeras 24 horas del inicio del ictus y la mortalidad precoz (al mes) y

tardía (al año). En este sentido se ha descrito el valor de 130 mm Hg como el punto "U" de la curva, a partir del cual un aumento de 10 mm Hg por encima representaba un riesgo de mortalidad de 10,2% (125).

En el International Stroke Trial (IST) también se describía una asociación en forma de "U" entre una sola medida de PA clínica al ingreso en las primeras 48 horas y la mortalidad y la dependencia a corto y largo plazo. Este estudio incluía sólo ictus isquémicos, con una muestra de más de 17.000 pacientes y se diseñó como un ensayo aleatorizado a simple ciego, para evaluar la eficacia del tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) versus heparina de bajo peso molecular (HBPM), versus tratamiento combinado. Se obtuvieron secundariamente datos importantes respecto a la PA, siendo el límite de 150 mmHg a partir del cual sería perjudicial disminuir la PAS (15). La mortalidad temprana aumentó un 17,9% por cada 10 mm Hg por debajo de 150 mm Hg y un 3,8% por cada 10 mm Hg por encima de 150 mm Hg. La mortalidad por edema cerebral se asoció de forma independiente con una PAS elevada.

En cambio, el estudio GAIN International Trial no describía esta relación en forma de "U", ni tampoco encontraba una asociación entre la reducción de la PA y el pronóstico (171).

5.4. Influencia del tratamiento de la PA en la fase aguda sobre el pronóstico

Aunque nuestro estudio no fue diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento, sí se emplearon fármacos antihipertensivos, siguiendo las directrices de la Sociedad Española de Neurología (108). Únicamente se emplearon IECAS y antagonistas del calcio, siempre mediante vía oral como única forma de administración. Se inició tratamiento antihipertensivo a partir de las 24 horas, salvo que la PAS fuera mayor o igual de 220 mm Hg y la PAD fuera mayor o igual de 120 mm Hg.

En un estudio reciente *Robinson y cols*, concluyeron que continuar tratamiento en la primera semana después del ictus disminuía la PAS en 13 mm Hg y la PAD

en 8 mm Hg, pero no empeoraba el pronóstico a las 2 semanas ni a los 6 meses (no aumentaba ni la dependencia ni la mortalidad) (172).

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos para analizar la eficacia de diferentes fármacos y demostrar superioridad de uno frente a otro durante la fase aguda del ictus isquémico, sobre todo en base a la seguridad terapéutica. En una revisión sistemática de la Cochrane en 2009, se concluyó que no había suficiente evidencia para evaluar el efecto de alterar la PA respecto al pronóstico, durante la fase aguda del ictus, con los siguientes fármacos: calcioantagonistas, IECAS, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), nitratos y fenilefrina (173). No obstante un metaanálisis muy reciente de la Cochrane sobre fármacos vasoactivos, postula que el empleo de betabloqueantes, calcioantagonistas, óxido nítrico y prostaciclina disminuye la PA sin aumentar la mortalidad, dado que no disminuyen el flujo cerebral (174). Únicamente el fármaco utilizado para elevar la PA "diaspirin cross-linked hemoglobina (DCLHB)" se asociaba a mayor mortalidad y dependencia (175).

Los IECAS y ARA II han demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento de la PA, como describiremos a continuación.

Eveson y cols. Llevaron a cabo un ensayo clínico doble ciego, randomizado, en 40 pacientes con ictus isquémico, a los que se administró dentro de las primeras 24 horas del inicio del episodio lisinopril 5 mg vía oral al día o placebo (142). Se excluyeron los pacientes con AIT y con ictus hemorrágico, al igual que en nuestro estudio. Pero aquí también se excluyeron los pacientes que presentaban cierta dependencia previa (Rankin mayor de 2) y los que presentaban estenosis carotídea severa (mayor de 70%). Se realizó también la monitorización en dos ocasiones, aunque en este caso sólo durante 16 horas, en el día 1 y en el día 14. En el día 7 se determinaba la PA clínica y si era mayor o igual de 140/90 mm Hg se doblaba la dosis de lisinopril a 10 mg al día. Los pacientes con una caída en la PAS mayor del 30% tras las primeras 12 horas después de la administración salieron del ensayo, así como también los pacientes en los que la función renal empeoró de forma significativa. Se demostró que el lisinopril a dosis bajas era bien tolerado y tenía un efecto hipotensor, que no provocaba un descenso excesivo de la PA, ni tampoco un

empeoramiento neurológico significativo ni otros efectos adversos. Hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al efecto hipotensor, aunque no existieron diferencias beneficiosas en el grupo de tratamiento, en el pronóstico a los 3 meses. La muestra era muy pequeña (40 casos) y la media de la administración del medicamento fue bastante tardía (18 horas después del inicio del ictus).

Los IECAS han demostrado que mantienen el flujo vascular en el territorio carotídeo en presencia de estenosis severa y cambian los límites de la curva de autorregulación hacia cifras menores de PA, es decir desplazan la curva de autorregulación hacia la izquierda, al contrario que ocurre en la hipertensión crónica (176).

También se ha demostrado que la reactividad vasomotora cerebral mejoraba tras 14 días de tratamiento con perindopril oral en pacientes con ictus lacunar establecido (177).

Los ARA II han demostrado de igual manera beneficio en la fase aguda del ictus isquémico. En el estudio ACCES (178) se evaluó el tratamiento con candesartán durante las primeras 72 horas en pacientes con ictus isquémico agudo. Este estudio finalizó prematuramente porque demostró una reducción de los eventos vasculares al año. La población era muy seleccionada, ya que sólo incluía pacientes con cifras de PAS mayores de 180 mmHg, pero se excluyeron los que presentaban unas cifras mayores de 230/115 mm Hg, en los días 1 y 2.

Un metanálisis de la Cochrane Systematic Review que evaluó 5 ensayos con un total de 218 pacientes, concluyó que no existía suficiente evidencia que apoye la hipótesis que modificar la PA en la fase aguda influya en el pronóstico (173).

6. La frecuencia cardiaca en la fase aguda del ictus isquémico

Cada vez es mayor la evidencia de que la frecuencia cardiaca elevada guarda relación con el riesgo de morbilidad de origen cardiovascular, así como con la mortalidad global (179;180). También se asocia a un aumento del riesgo de hipertensión arterial de nueva aparición (181) y con frecuencia se acompaña de

trastornos metabólicos y síndrome metabólico (182). Sin embargo, debido al amplio intervalo de valores aceptados de normalidad en reposo (entre 60 y 90 latidos/min), aún no puede establecerse una frecuencia cardíaca límite que pueda ser empleada para la estratificación del riesgo cardiovascular total.

La disfunción del SNS después de un ictus puede provocar una elevación de los niveles de noradrenalina produciendo inestabilidad cardíaca y originando arritmias que empeoren el pronóstico y aumenten la mortalidad (183).

En nuestro estudio, la elevación de la FC, la variabilidad de la FC se asociaban al grupo de mayor dependencia en el análisis bivariante, y esta relación se mantenía en el análisis multivariante y en todos los modelos predictivos empleados como un factor pronóstico significativo a corto plazo.

También en el análisis bivariante la caída nocturna de la FC, y también la disminución de la FC entre el Holter 1 y el Holter 2, se asociaron a una evolución favorable. Además, la elevación de la FC se relacionaba con mayor puntuación en la escala NIHSS, es decir con mayor severidad. Estos resultados sugieren que el empleo de monitorización holter durante la fase aguda del ictus isquémico podría ser de gran utilidad, ya que permite describir la FC como variable continua y describir su comportamiento a lo largo de 24 horas. Existen muy pocos trabajos en la literatura que hayan demostrado que la elevación de la FC durante el ictus agudo esté relacionada con la evolución a corto plazo.

Una elevación de la FC se ha relacionado de forma significativa con mal pronóstico, en un estudio basado en la monitorización 24 horas en ictus isquémicos (137).

Para *Robinson y cols.* la elevación de la FC medida también mediante monitorización holter se asociaba a un aumento de la mortalidad sólo durante el primer año. Este estudio incluía ictus isquémicos y hemorrágicos (123).

En cambio en otro trabajo con ictus isquémicos, la variabilidad de la FC estaba relacionada de forma positiva con la capacidad motora y aeróbica dos semanas después del episodio (184).

7. Otras variables clínicas en el pronóstico del ictus isquémico

7.1. Variables personales y demográficas

La hipertensión arterial en nuestro trabajo fue el factor de riesgo más frecuente, al igual que en la mayoría de los estudios relacionados (127;134;137-139;145;146;149).

El antecedente de HTA está relacionado con la aparición de HTA en la fase aguda del ictus (120;126;138;144;163;185). Esto puede ser debido entre otras causas a un tratamiento antihipertensivo insuficiente previamente al episodio (120). Además, en pacientes con HTA crónica la respuesta a un evento cerebrovascular es anormal debido a que la curva de la autorregulación está desplazada a la derecha (120;121).

En nuestro estudio observamos que no existían diferencias significativas en cuanto a la edad, aunque en otros sí se ha asociado con un mal pronóstico (168;186-188). Vemmos y cols. relacionaron la edad avanzada con el riesgo de edema cerebral en la fase aguda (136) y con peor pronóstico funcional a los 3 meses (14).

Vemmos y cols. realizaron un estudio se relacionó la edad avanzada con cifras de PAD menores (135). Esto podría explicarse por la elevación de la presión diferencial (PP) descrita en ancianos. Los datos obtenidos del estudio Framingham indican que la PAS aumenta de forma continua en todos los grupos de edad, mientras que la PAD desciende de manera constante a partir de la sexta década de la vida, con lo que se produce un aumento en la PP, como consecuencia de la rigidez arterial (189;190).

7.2. Escala NIHSS

En nuestro trabajo, una puntuación elevada en la escala NIHSS al ingreso se asociaba a un mal pronóstico en el análisis multivariante. Este resultado ha sido descrito también en la mayoría de los estudios (127;144;146;168;191).

Un trabajo que incluía sólo ictus isquémicos demostraba que a mayor NIHSS peor pronóstico, aunque se diferenciaba de nuestro estudio en que valoraba el pronóstico a largo plazo (a los 3 meses) y presentaba una mortalidad mayor (23%) (137).

Robinson y cols. no encontraron relación entre la escala NIHSS y el pronóstico. Esto probablemente fue debido a las limitaciones del estudio: en sólo un 73% de los pacientes se confirmó el ictus mediante TC, incluía también ictus hemorrágicos, y además el estudio analizaba la mortalidad a largo plazo (2 años y medio), con lo cual los pacientes de mayor severidad fallecieron precozmente (123).

Como hemos referido anteriormente, al incluir la escala NIHSS en el análisis multivariante desplazaba a la PA. Esto es debido a que la escala NIHSS estaba estrechamente relacionada con la PA y se comportaba como un factor de confusión.

Asimismo varios estudios han demostrado una relación directa entre dicha escala y la PA (126;134).

Uno de ellos, que empleaba monitorización oscilométrica automática en pacientes con ictus isquémico, concluyó que únicamente la severidad del ictus (medida mediante la escala NIHSS) era un predictor independiente de cifras de PAS \geq 220 mm Hg (144).

Para Vemmos y cols. la severidad del ictus se relacionaba con cifras elevadas de PA en todos los tipos de ictus excepto en los lacunares (135).

En cambio en otros estudios no se encontró relación entre la escala NIHSS y la PA (127;137;168).

Por otra parte analizamos la puntuación NIHSS en los días 1 y 7 para valorar la severidad del ictus al ingreso y describir su evolución durante la primera

semana. La puntuación media al ingreso en nuestro estudio se situaba en torno a 8, con un descenso de 2,5 puntos de media una semana después.

Esta mejoría clínica en la primera semana se observó también en otros estudios (146;149;168). Aunque podría ser debido a que se excluyeron los pacientes que presentaban cierta dependencia previa (Rankin > 1) y porque el grupo de ictus lacunar era con diferencia el más numeroso y se relacionaba con puntuaciones más bajas en la escala NIHSS al ingreso y al alta (146).

En la mayoría de los estudios los pacientes con mayor dependencia presentaban una media en la escala NIHSS mayor de 15 (137). En un estudio los pacientes que fallecían a los 3 meses presentaban una puntuación media de 24,5 (149).

En un principio seleccionamos el punto de corte en 4 puntos en la escala NIHSS, en base a la literatura previa (112,113). Aunque posteriormente exploramos otros valores en el análisis multivariante y comprobamos que situando el punto de corte en 7 se obtenía mayor capacidad predictiva.

Mortalidad

En nuestro trabajo la mortalidad a los 7 días fue del 8% de los casos, al igual que en otro estudio (137), y aunque no se analizó esta variable por separado, en ambos trabajos los ictus embólicos (en base a la clasificación etiológica) y los infartos totales (en base a la clasificación de Oxfordshire) se asociaban al grupo de mayor dependencia y mortalidad.

En otros estudios realizados en la fase aguda la mortalidad era aún mayor. En uno de ellos que también incluía sólo ictus isquémicos, la mortalidad aconteció en un 13% de los casos a los 7 días (127) y en un 18% en otro trabajo que incluía ictus isquémicos y hemorrágicos (128).

En cuanto a los estudios a largo plazo, en uno de ellos que incluía ictus hemorrágicos, la mortalidad fue de un 5% en el primer mes y de un 29,7% a los 2 años y medio (192). En el ensayo de tratamiento con lisinopril en ictus isquémicos la mortalidad en los primeros 3 meses fue de 2,5% (142).

En otro estudio la mortalidad a los 3 meses alcanzó incluso un 28%, pero la mayoría tenían una puntuación NIHSS muy elevada al ingreso y eran embólicos, por lo tanto de peor pronóstico (193).

7.3. Clasificación de Oxfordshire. Ictus lacunar

Con finalidad analítica y en base a la clasificación de Oxfordshire agrupamos los ictus en dos grandes grupos según su severidad: ictus lacunar y no lacunar.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en factores de riesgo entre un grupo y otro. En la literatura previa se describen resultados similares.

Se llevó a cabo una revisión sistemática, que demostraba que la HTA y la DM eran factores de riesgo para todos los tipos de ictus isquémicos y que su presencia no ayudaba a distinguir entre lacunar y no lacunar. También indicaron, que aunque la FA y la estenosis carotídea eran más frecuentes en los no lacunares, la asociación no era tan estrecha (194).

En cambio, en otro estudio a largo plazo sí consideraron la DM y la HTA como los principales factores de riesgo. Se monitorizó la PA durante 24 horas desde el día 14 al 30 después de un ictus lacunar y se demostró que el sexo masculino y el patrón “no-dipper” estaban relacionados con el riesgo de demencia y que la diabetes y las cifras elevadas de PA se relacionaban con la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (141).

Los ictus lacunares tienen a priori una evolución favorable a corto plazo, con una mortalidad baja y una menor discapacidad. Pero paradójicamente presentan a largo plazo mayor riesgo de mortalidad, recurrencia y demencia. Esto es debido a que la característica principal de este tipo de ictus es la lesión asintomática de pequeño vaso, por lo que requieren un control estricto de los factores de riesgo y un seguimiento estrecho (195).

Nuestro trabajo confirma lo descrito en la bibliografía, ya que los ictus lacunares se relacionaban claramente con un pronóstico favorable a corto plazo. Esta asociación se mantenía en el análisis multivariante y se incluyó en todos los modelos predictivos explorados.

En comparación con otros grupos, el ictus lacunar está asociado a una mejor evolución neurológica y menor riesgo de recurrencia en la mayoría de los estudios (127;187;196-198).

Dawson y cols. realizaron un trabajo que empleaba monitorización oscilométrica automática e incluía sólo ictus isquémicos, describió que los ictus corticales (frente a los subcorticales y posteriores) se asociaban a mayor dependencia a los 30 días (124).

Es probable que la evolución más favorable en el grupo de ictus lacunar en nuestro estudio sea debida a que se relacionó con cifras de PAS significativamente menores respecto al grupo de los no lacunares. Dentro de estos se encontraban los ictus totales, que eran los de mayor puntuación NIHSS, seguidos de los ictus de circulación posterior.

Cabe destacar que los ictus de mayor severidad se asociaban a cifras mayores de PAS, es decir que a mayor severidad mayor PAS. Con lo cual se puede deducir que la elevación de la PAS era un factor importante en el pronóstico desfavorable de los ictus no lacunares.

Esta relación entre PA y severidad en relación a los tipos de ictus ha sido referida en otros trabajos.

Vemmos y cols., en un estudio mediante holter, concluyeron que diferentes factores están relacionados con las cifras de PA según los subtipos de ictus: en los ictus aterotrombóticos, lacunares y de causa indeterminada, la PA está relacionada con la edad, el antecedente de HTA y la severidad del ictus (135).

En otro estudio del mismo autor, los infartos lacunares y aterotrombóticos presentan una caída más brusca de la PAS en las primeras 27 horas (134).

En los ictus lacunares se ha descrito que la caída nocturna de PAD era mayor que en los no lacunares (5mm Hg y 1 mm Hg, respectivamente) (128).

7.4. Ictus embólico

En nuestro trabajo el antecedente de FA fue significativamente más frecuente en los ictus embólicos respecto a los de diferente etiología, relación observada con frecuencia en la literatura previa (136;146;199).

Asimismo, observamos que el tamaño auricular izquierdo fue significativamente superior en los pacientes con FA, confirmando lo descrito previamente (200).

Los pacientes con FA presentaron el antecedente de ICC con más frecuencia de forma significativa. Esta asociación se ha observado en otros estudios de forma directa, o indirecta en relación con la disfunción sistólica (146).

En nuestro trabajo, en el análisis bivalente el antecedente de FA se asociaba de forma significativa a un mal pronóstico. Ello puede ser debido a que este tipo de arritmia produce efectos negativos en la hemodinámica cardíaca, ya que disminuye la presión y el volumen diastólico ventricular y por lo tanto tiene repercusión en el gasto cardíaco, con disminución de la PA sistémica, y la PPC de forma secundaria (201). También se ha relacionado con el desarrollo de edema cerebral (136).

Los ictus embólicos presentaban unas cifras de PAD menores en el Holter 1 de forma significativa. Este aspecto se ha descrito como característico de este tipo de ictus en varios estudios, aunque no se ha podido relacionar con el pronóstico (146;202). La presencia de cifras menores de PA en el día 1 se ha relacionado con la elevación del péptido natriurético auricular (BNP). Aunque en nuestro estudio no recogimos esta variable, el BNP es importante en la regulación de la homeostasis cardiovascular, afectando a la natriuresis, diuresis, vasodilatación, eje renina-angiotensina-aldosterona, SNS y disminuyendo la PA sistémica. Es una hormona circulante, en su mayor parte de origen cardíaco, que desempeña un papel importante en la regulación de la PA en pacientes con FA (203;204). Se ha descrito una relación inversa entre los niveles de BNP y la PAM en urgencias en pacientes con ictus isquémico y FA (205).

En nuestro estudio, los ictus embólicos se relacionaron con una evolución desfavorable respecto a los de diferente etiología. Aunque la PAD al ingreso era menor, llama la atención que a diferencia del resto no presentaban una caída

de la PA en la primera semana. Contrariamente, presentaban una elevación de la PAD entre el día 1 y el día 7 estadísticamente significativa, aunque de relevancia clínica cuestionable, ya que aumentaba tan sólo una media de 3 mm Hg.

Otros trabajos han analizado la evolución de los ictus embólicos a corto y a largo plazo.

Para *Vemmos y cols.* los pacientes con ictus embólico presentaban mayor severidad neurológica al ingreso y mayor riesgo de edema cerebral, y esto estaba relacionado, al igual que en nuestro estudio, con una caída menos pronunciada a las primeras 27 horas de evolución. Aunque en este caso la medida predictora fue la PAS (134).

En otro estudio del mismo autor realizado mediante holter, la presencia de edema cerebral y transformación hemorrágica en estos pacientes se relacionaba con cifras elevadas de PA (135).

Marchesselli y cols. realizaron un estudio mediante monitorización continua automática en ictus isquémicos en base a su clasificación etiológica, se observó que el grupo de ictus embólico se asociaba también a un mal pronóstico (146). Pero a diferencia de nuestro trabajo, se analizaba el pronóstico funcional a largo plazo. Sólo el 20% de los ictus embólicos tenía un buen pronóstico a los 6 meses. También en este grupo de pacientes se registraban cifras más bajas de PA de forma significativa respecto a los no embólicos. En comparación con el resto, presentaban unas cifras de PAS y PAD 5,57 mm Hg y 3,43 mm Hg menores, respectivamente. Podría deducirse que cifras menores de PA podrían asociarse a un peor pronóstico, por lo menos a los 6 meses, aunque también pudiera ser debido a que la caída fue menor y más lenta, al igual que en nuestro trabajo. Se detectaba FA en el 92% de los pacientes con ictus embólico y aunque aquí no se relacionaba con la ICC de forma directa, sí se asociaba con la disfunción sistólica. Por cada incremento de 1% en la fracción de eyección, el riesgo de presentar un ictus embólico disminuía en torno a un 25%.

8. Variables analíticas y pronóstico del ictus isquémico

La hiperglucemia en el ictus agudo tiene un importante valor pronóstico (206; 207). Se ha relacionado con una evolución desfavorable independientemente de la edad y de la severidad y el tipo de ictus, aunque en el estudio referido la mayoría eran ictus isquémicos al igual que en nuestro trabajo (208). Incluso ha demostrado que retrasa los beneficios de la recanalización en pacientes que reciben tratamiento con fibrinólisis (209;210).

En nuestro estudio la hiperglucemia al ingreso y al alta se relacionaba con un peor pronóstico funcional a corto plazo en el análisis bivalente. En el multivalente seleccionamos la glucemia al ingreso para construir uno de los modelos predictivos con mayor discriminación y significación estadística.

En un trabajo que incluía únicamente ictus isquémicos, la diabetes mellitus también se relacionó con peor pronóstico funcional a los 3 meses (144).

Coincidimos con otros estudios en que no se relacionaba con ningún tipo de ictus isquémico en particular (211).

La hiperglucemia es muy frecuente durante la fase aguda del ictus, describiéndose incluso en más del 50% de los casos (211). En nuestro trabajo ocurría en la mayoría de los pacientes, siendo la media, al ingreso y al alta, mayor de 120 mg/dL.

En un principio se sugirió que la hiperglucemia era originada por el estrés, al relacionarse con la elevación de otras hormonas como el cortisol (212), pero sólo en un 5%-6% de los casos se puede atribuir al estrés (213;214).

En nuestra serie aproximadamente un 40% de los pacientes tenían el antecedente de DM. Sin embargo, durante la fase aguda del ictus la mayoría de los pacientes presentaban hiperglucemia. Este dato es importante puesto que el efecto más perjudicial de la hiperglucemia se ha demostrado en pacientes no diabéticos (215). Sin embargo, estudios recientes demuestran que la mayoría de estos pacientes catalogados como "no diabéticos" eran probablemente diabéticos no diagnosticados (213).

En nuestro estudio la glucemia se determinó al ingreso y al alta (considerada como la media de tres determinaciones capilares previas al alta). Esto es importante porque la glucemia es una variable dinámica, y la mayoría de los estudios recogen sólo la glucemia al ingreso.

El hecho de que se mantuviera elevada durante los primeros 7 días, es decir, al ingreso y al alta, tiene también relevancia, porque se ha demostrado que se relaciona con el tamaño final del infarto y con una peor evolución clínica (103).

Se ha descrito que la hiperglucemia en el ictus agudo describe una curva al igual que la HTA, con un ascenso en las primeras 12 horas, comenzando después a disminuir espontáneamente durante el primer día (214;216). En cambio en nuestro estudio las cifras de glucemia son mayores al alta que al ingreso. De hecho, en el análisis bivalente la glucemia al alta tenía una asociación más fuerte con el pronóstico.

Por otra parte, no está claramente definido el concepto de hiperglucemia, ya que muchos estudios consideran un rango arbitrario que oscila entre 108-145 mg/dL (103;208;210;211;217). Dentro de este rango se han asociado distintos niveles de valor pronóstico. En nuestro trabajo elegimos un límite bastante bajo (110 mg/dL), a partir del cual el pronóstico empeoraba. En el resto de los estudios consultados el límite era mayor.

En un estudio multicéntrico realizado en el Servicio de Urgencias, un nivel de glucemia de 184 mg/dL en pacientes no diabéticos multiplicaba por 4 el riesgo muerte, en comparación con los pacientes que presentaban una glucemia media de 104 mg/dL (218).

También se ha descrito que los pacientes presentan un nivel diferente de glucemia según sean o no diabéticos. Siendo los niveles a partir de 206 mg/dL en diabéticos y a partir de 126 mg/dL en no diabéticos los relacionados con el aumento de la mortalidad al mes (219).

El estudio GLIAS, publicado recientemente por la Sociedad Española de Neurología, es un trabajo multicéntrico en pacientes con ictus isquémico diseñado para identificar el umbral de glucemia en la fase aguda que tenga mayor relación con el pronóstico funcional a los 3 meses. Se describió un límite de 155 mg/dL en las primeras 48 horas, a partir del cual se observó una OR de

2,7 de presentar mal pronóstico a los 3 meses. La determinación de glucemia capilar demostró superioridad respecto a la glucemia analítica (214). En nuestro estudio también se determinó la glucemia al alta con la media de tres glucemias capilares previas, aunque la glucemia al ingreso se obtuvo con los dos métodos: capilar y analítico.

Sin embargo, no se ha podido demostrar que el tratamiento de la hiperglucemia mejore el pronóstico, aunque sí se recomienda. Las Guías clínicas de la "European Union Stroke Initiative" recomiendan iniciar la insulino terapia cuando las cifras superen los 200 mg/dL (220). Aunque tras los datos del estudio GLIAS y del estudio realizado por *Egido y cols.* que demuestra que glucemias por encima de 140 mg/dL disminuyen la eficacia del tratamiento fibrinolítico, se sugiere el límite de 150 mg/dL a partir del cual se recomienda iniciar tratamiento (108).

El estudio GIST-UK no pudo demostrar que el tratamiento con infusión de glucosa-potasio-insulina mejore el pronóstico (221).

9. Modelos predictivos

Establecer modelos pronósticos precisos en pacientes con ictus agudo puede ser de utilidad clínica. Puede ayudar al manejo terapéutico evitando tratamientos potencialmente agresivos en los casos de mejor pronóstico. Permite transmitir una información más exacta a los pacientes y a sus familiares y puede agilizar la planificación de la rehabilitación y del alta. También pueden ser utilizados cuando se comparan diferentes cohortes y para analizar los resultados de estudios randomizados o metaanálisis en base a la severidad clínica (222).

En nuestro estudio seleccionamos las variables que tuvieron mayor significación estadística en el análisis bivalente: escala NIHSS, FC, patrón "dipper", glucemia al ingreso y tipo de ictus (lacunar/no lacunar). Con estas variables construimos cinco modelos pronósticos.

El modelo 1 incluía la escala NIHSS (con un punto de corte en 7 puntos), el tipo de infarto (lacunar/no lacunar), la frecuencia cardíaca, la caída nocturna y la glucemia.

Al incluir la PAS del holter 1 (en sustitución de la glucemia), no restaba capacidad discriminativa al modelo explorado a pesar de no ser estadísticamente significativa (modelo 2).

El modelo 5 incluía el tipo de infarto, la frecuencia cardíaca, la caída nocturna y la PAS del Holter 1. Cuando no incluimos en el modelo la escala NIHSS, la PAS sí era estadísticamente significativa (modelo 5). Esto es debido a la relación estrecha entre las dos variables, comportándose la escala NIHSS como un factor de confusión. Esta variable tenía una relación independiente significativa con el pronóstico cuando el punto de corte seleccionado fue de 7 puntos (modelos 1 y 2).

La mayoría de los trabajos publicados que establecen modelos pronósticos en los ictus isquémicos incluyen, al igual que el nuestro, la escala NIHSS como variable predictora (223-226). Incluso en uno de ellos, con una muestra de 274.988 ictus isquémicos, demostró que es el más importante predictor de mortalidad (223).

Otros estudios incluyen la escala canadiense (227) o variables neurológicas aisladas como la disfagia, la incontinencia urinaria (228) o la fuerza en extremidades superiores y la comunicación verbal en la escala Glasgow (222).

Uno de los modelos con mayor aplicabilidad clínica era el modelo 1, que incluye la glucemia al ingreso mayor de 110 mg/dL. Otros trabajos sin embargo, no consideran un punto de corte, sino simplemente si existe hiperglucemia en pacientes sin DM previa (228) o que la DM sea un factor de riesgo (224).

El patrón "dipper", que en nuestro estudio se comporta como factor protector en todos los modelos, no se ha incluido en otros trabajos, debido probablemente a que los estudios acerca del patrón circadiano en ictus isquémicos son escasos.

Los modelos 1 y 2 tienen mayor aplicabilidad clínica y reúnen las mejores características estadísticas.

Otros trabajos han considerado la edad como una variable predictora, aunque en nuestro estudio no ha tenido significación pronóstica (222;224-227). Sin embargo, la mayoría de ellos tienen una variable resultado diferente, ya que analizan la mortalidad a largo plazo.

10. Limitaciones

Se trata de un estudio observacional y muchas de las variables se han recogido en las condiciones propias de una asistencia clínica, con diferentes observadores y métodos de cuantificación. Este sesgo de información sería no diferencial, de manera que los errores habrán tenido una dirección y magnitud independiente del resultado clínico. Este tipo de error no diferencial produce una subestimación (asociaciones más cercanas a valor nulo), por lo que no invalidaría la significación y relevancia de las variables incluidas en los modelos multivariantes.

Se produjeron un número importante de pérdidas de datos en los parámetros de laboratorio, con la consecuencia pérdida de potencia estadística. No obstante dado el gran tamaño muestral, la cantidad de datos recogidos es considerable.

11. Aplicabilidad y futuras investigaciones

Con los modelos predictivos explorados se podría estimar en las primeras 24 horas desde el ingreso, cómo sería la evolución clínica en la primera semana. Ello permite anticiparse en la actitud terapéutica, evitar tratamientos más agresivos a aquellos pacientes con menor severidad, e intensificar las medidas para corregir las variables que hemos considerado predictoras.

Puede aportar datos para nuevos trabajos de investigación que empleen la monitorización 24 horas en el ictus isquémico, sobre todo para evaluar la conveniencia de modificar la PA en la fase aguda y su influencia en el

pronóstico funcional, ya que la mayoría de los estudios que valoran la eficacia del tratamiento están basados en medidas clínicas aisladas.

Se podrían validar los modelos multivariantes en otros grupos de pacientes no incluidos en este estudio (validación externa).

Apenas hay estudios que analicen la FC como variable predictora, pudiendo abrir paso a explorar distintos puntos de corte.

Tampoco son frecuentes los trabajos que determinan la glucemia en dos ocasiones, pudiéndose estudiar la curva evolutiva de la glucemia, así como la prevalencia real de diabéticos incluyendo la hemoglobina glicosilada en el análisis.

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

1. La monitorización continua de la PA durante 24 horas permite demostrar que en la fase aguda del ictus isquémico se produce una elevación transitoria de la PA, que desaparece de forma espontánea a lo largo de la primera semana de evolución.
2. La elevación de la PAS al ingreso se relaciona con un peor pronóstico funcional a corto plazo.
3. Los ictus isquémicos de mayor severidad se relacionan con cifras más elevadas de PAS.
4. Los ictus isquémicos de mayor severidad pierden el patrón de caída nocturna de la PA en la fase aguda.
5. La presencia de una caída nocturna de la PA se comporta como un factor protector en la evolución funcional.
6. La severidad neurológica medida mediante la escala NIHSS se asoció positiva y significativamente con un pronóstico funcional más severo a corto plazo.
7. La asociación entre la escala NIHSS y el pronóstico no es lineal, observándose un mayor deterioro funcional sobre todo a partir de una puntuación NIHSS mayor de 7.
8. El aumento de la frecuencia cardiaca en la fase aguda del ictus isquémico se relaciona con un pronóstico funcional desfavorable a corto plazo.

9. La elevación de la glucemia al ingreso por encima de 110 mg/dL se relaciona con peor pronóstico a corto plazo.

10. El conocimiento conjunto de los valores de NIHSS, glucemia, FC, tipo de ictus, cifras de PAS y caída nocturna permite construir un modelo pronóstico con una elevada capacidad discriminativa.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De SG, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009 Jan 27; 119(3):e21-181.
- (2) Pedelty L, Gorelick PB. Chronic management of blood pressure after stroke. *Hypertension* 2004 Jul; 44(1):1-5.
- (3) Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, et al. Prevention. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 2:15-29.
- (4) Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Press Monit* 2002 Dec; 7(6):293-300.
- (5) Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004 Sep; 22(9):1691-7.
- (6) Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005 Apr 12; 111(14):1777-83.
- (7) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999 Aug 11; 282(6):539-46.
- (8) Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1):156-61.
- (9) Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, et al. Stroke Risk in Systolic and Combined Systolic and Diastolic Hypertension Determined Using Ambulatory Blood Pressure. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 2007; 20(10):1125-31.
- (10) Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998 Aug; 29(8):1504-9.
- (11) Idicula TT, Waje-Andreassen U, Brogger J, Naess H, Lundstadsveen MT, Thomassen L. The Effect of Physiologic Derangement in Patients with Stroke Treated with Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(3):141-6.
- (12) Bath PM, Sprigg N. Control of blood pressure after stroke. *Hypertension* 2006 Aug; 48(2):203-4.

- (13) Adams HP, Jr., Del ZG, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007 May; 38(5):1655-711.
- (14) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5):457-507.
- (15) Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002 May; 33(5):1315-20.
- (16) Ju Z, Zhang H, Tong W, Xu T, Zhang Y, Wang N, et al. Relationship between admission pulse pressure and clinical outcome during hospitalization among acute stroke patients. *Acta Neurol Belg* 2009 Mar; 109(1):18-23.
- (17) Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004 Jan; 43(1):18-24.
- (18) Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004 Feb; 35(2):520-6.
- (19) Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001 May 8; 56(9):1210-3.
- (20) Wityk RJ. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007 Oct 15; 261(1-2):63-73.
- (21) Chalela JA, Dunn B, Todd JW, Warach S. Induced hypertension improves cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005 Jun 14; 64(11):1979.
- (22) Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(3):236-46.
- (23) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006 May 27; 367(9524):1747-57.
- (24) Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005 Nov 19; 366(9499):1773-83.

- (25) O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003 Feb; 2(2):89-98.
- (26) Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG. Discussion: Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004 Apr 27; 62(8 Suppl 6):S29-S34.
- (27) Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurologia* 1998; 13 Suppl 3:3-10.
- (28) Diez-Tejedor E, del BO, Alvarez SJ, Munoz M, Abiusi G. [Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society]. *Rev Neurol* 2001 Sep 1; 33(5):455-64.
- (29) Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(5):493-501.
- (30) Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991 Jun 22; 337(8756):1521-6.
- (31) Gil de CR, Gil-Nunez AC. [Risk factors for ischemic stroke. I. Conventional risk factors]. *Rev Neurol* 2000 Aug 16; 31(4):314-23.
- (32) Arima H. Blood pressure-lowering treatment for primary and secondary prevention of different types of stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009 Jun; 7(6):627-36.
- (33) Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001; 10(4):190-2.
- (34) Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990 Nov; 82(5):1616-28.
- (35) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 Dec 14; 360(9349):1903-13.
- (36) Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004 Apr; 35(4):1024.
- (37) Hankey GJ. Clinical update: management of stroke. *Lancet* 2007 Apr 21; 369(9570):1330-2.
- (38) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the

- American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 Feb; 37(2):577-617.
- (39) Kumar S, Savitz S, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Antiplatelets, ACE inhibitors, and statins combination reduces stroke severity and tissue at risk. *Neurology* 2006; 66(8):1153-8.
 - (40) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 Sep 29; 358(9287):1033-41.
 - (41) Ohkubo T, Metoki H, Imai Y. Alcohol intake, circadian blood pressure variation, and stroke. *Hypertension* 2009 Jan; 53(1):4-5.
 - (42) SoRelle R. Inflammation-sensitive proteins: another ingredient in stroke? *Circulation* 2002 Jun 4; 105(22):e9111.
 - (43) Song YM, Sung J, Smith GD, Ebrahim S. Body Mass Index and Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Prospective Study in Korean Men. *Stroke* 2004; 35(4):831-6.
 - (44) Falkstedt D, Hemmingsson T, Rasmussen F, Lundberg I. Body mass index in late adolescence and its association with coronary heart disease and stroke in middle age among Swedish men. *Int J Obes* 2007; 31(5):777-83.
 - (45) Zhou M, Offer A, Yang G, Smith M, Hui G, Whitlock G, et al. Body mass index, blood pressure, and mortality from stroke: a nationally representative prospective study of 212,000 Chinese men. *Stroke* 2008 Mar; 39(3):753-9.
 - (46) Arboix A, Rivas A, Garcia-Eroles L, de ML, Massons J, Oliveres M. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurol* 2005; 5(1):9.
 - (47) Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M, Fujiura Y, Imaizumi T. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? An 18-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 Mar; 51(3):215-23.
 - (48) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007; 38(6):1744-51.
 - (49) Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006 Mar; 37(3):806-11.
 - (50) Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Martinez P, Diez-Tejedor E. Action on vascular risk factors: importance of blood pressure and lipid lowering in stroke secondary prevention. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24 Suppl 1:96-106.
 - (51) Amarencu P, Goldstein LB, Callahan A, III, Sillesen H, Hennerici MG, O'Neill BJ, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and

- triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis* 2009 Jun; 204(2):515-20.
- (52) Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol* 2000 Mar 31; 73(1):33-42.
- (53) Krishnamoorthy S, Lip GY. Hypertension, stroke and the impact of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008 Nov; 6(10):1287-9.
- (54) Bella JN. Indexation of left ventricular mass to identify blood pressure-related left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2005 Oct; 18(10):1263-5.
- (55) Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. Differences in left ventricular hypertrophy and dysfunction between patients with cerebral hemorrhage and those with cerebral infarction. *Tohoku J Exp Med* 2008 Jun; 215(2):159-65.
- (56) Selvetella G, Notte A, Maffei A, Calistri V, Scamardella V, Frati G, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003 Jul; 34(7):1766-70.
- (57) Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000 Feb; 247(2):231-9.
- (58) Lip GY, Blann AD, Farooqi IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002 Jun; 13(4):339-47.
- (59) Jastrzebska M, Torbus-Lisiecka B, Honczarenko K, Foltynska A, Chelstowski K, Naruszewicz M. Von Willebrand factor, fibrinogen and other risk factors of thrombosis in patients with a history of cerebrovascular ischemic stroke and their children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002 Jun; 12(3):132-40.
- (60) Kanai A, Kawamura T, Umemura T, Nagashima M, Nakamura N, Nakayama M, et al. Association between future events of brain infarction and soluble levels of intercellular adhesion molecule-1 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Nov; 82(2):157-64.
- (61) Di NM, Papa F. C-reactive protein and blood pressure in the acute phase after an ischemic stroke. *Stroke* 2003 Apr; 34(4):839.
- (62) Bos MJ, Schipper CMA, Koudstaal PJ, Wittteman JCM, Hofman A, Breteler MMB. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 114(15):1591-8.
- (63) Di NM, Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. *Hypertension* 2003 Dec; 42(6):1117-23.

- (64) Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, et al. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2006 Jan; 37(1):27-32.
- (65) Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004 Sep; 22(9):1805-11.
- (66) Bennett PH, Lee ET, Lu M, Keen H, Fuller JH. Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001 Sep; 44 Suppl 2:S37-S45.
- (67) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Zuchner C, Venneklaas U, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)*. *J Hypertens* 2006 Mar; 24(3):541-8.
- (68) Ovbiagele B. Microalbuminuria: Risk factor and potential therapeutic target for stroke? *J Neurol Sci* 2008; 271(1-2):21-8.
- (69) Barrett KM, Worrall BB. Sex and stroke: Are they really different in midlife? *Neurology* 2007; 69(20):1894-5.
- (70) Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; 54(5):541-53.
- (71) Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS. The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jan; 74(1):77-81.
- (72) Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004 Nov; 35(11):2477-83.
- (73) Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992 Aug; 49(8):825-7.
- (74) Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007 Dec; 38(12):3158-64.
- (75) Fuentes B, Diez-Tejedor E. General care in stroke: relevance of glycemia and blood pressure levels. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24 Suppl 1:134-42.

- (76) Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989 Jul; 20(7):864-70.
- (77) Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989 May; 39(5):638-43.
- (78) Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000 Feb; 31(2):410-4.
- (79) Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007 May; 6(5):397-406.
- (80) Shah QA, Patel S, Qureshi AI. Induced hypertension in patients with partial recanalization after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008 Apr; 20(2):154-5.
- (81) O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003 May; 21(5):821-48.
- (82) Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002 Aug 3; 325(7358):254.
- (83) Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000 Mar; 35(3):844-51.
- (84) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002 Nov; 20(11):2183-9.
- (85) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990 Feb; 81(2):528-36.
- (86) Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 Jun; 25(6):1105-87.
- (87) Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000 Jan; 13(1 Pt 2):3S-10S.

- (88) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun; 24(11):987-1003.
- (89) Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002 Aug 3; 325(7358):254.
- (90) Urrutia VC, Wityk RJ. Blood pressure management in acute stroke. *Neurol Clin* 2008 May; 26(2):565-83.
- (91) Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973 Mar 3; 1(5852):507-10.
- (92) Strandgaard S, Paulson OB. Regulation of cerebral blood flow in health and disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 6:S89-S93.
- (93) Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ouchi T, Okamoto S, Koto A. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke* 1973 Mar; 4(2):169-86.
- (94) Immink RV, van Montfrans GA, Stam J, Karemaker JM, Diamant M, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke* 2005 Dec; 36(12):2595-600.
- (95) Zazulia AR, Videen TO, Powers WJ. Symptomatic autoregulatory failure in acute ischemic stroke. *Neurology* 2007 Jan 30; 68(5):389-90.
- (96) Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MFK, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563 704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25(1):32-8.
- (97) Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, Garcia MM, Nombela F, Serena J, et al. New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006 Dec 12; 67(11):1973-8.
- (98) Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981 Nov 13; 246(19):2177-80.
- (99) Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003 Oct; 34(10):2420-5.
- (100) Britton M, Carlsson A, de FU. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986 Sep; 17(5):861-4.
- (101) Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994 Jul 16; 344(8916):156-9.

- (102) Semplicini A, Calo L. Administering antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: Timing is everything. *Can Med Assoc J* 2005; 172(5):625-6.
- (103) Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003 Sep; 34(9):2208-14.
- (104) Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2010 Mar 1.
- (105) Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998 Dec; 29(12):2455-60.
- (106) Fukuda H, Kitani M, Takahashi K. Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999 Dec; 100(6):385-90.
- (107) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May; 19(5):604-7.
- (108) Egido, JA, Alonso de Leciana, M, Martínez Vila, E, et al. Guidelines for acute stroke management. In: Prous Science, editor. *Guidelines for Stroke Diagnosis and Management*. Spanish Society of Neurology. Barcelona: 2006.
- (109) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J* 1965 Feb; 14:61-5.
- (110) Fisher, M, Martin, A., Cosgrove, M., Norris, J.W. The NASCET-ACAS plaque project. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke* 1993 Dec; 24(12 Suppl):I24-5; discussion I31-2.
- (111) Larracochea, J, Garamendi, I, Marti-Vilalta, JL. Escalas de valoración. *Enfermedades vasculares cerebrales*. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2004. p. 235-47.
- (112) Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000 Oct 10; 55(7):952-9.
- (113) Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999 Jul 13; 53(1):126-31.
- (114) O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens* 1991 Jun; 9(6):573-4.

- (115) Rodríguez Padial, Luis. Ecocardiografía. 2006. EDICOMPLET. RefType: Generic.
- (116) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Dec; 18(12):1440-63.
- (117) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 Mar; 33(1):159-74.
- (118) Fotherby MD, Critchley D, Potter JF. Effect of hospitalization on conventional and 24-hour blood pressure. *Age Ageing* 1995 Jan; 24(1):25-9.
- (119) Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke* 1994 Sep; 25(9):1726-9.
- (120) Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, Kampmann JP, Olsen TS. Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(3):204-9.
- (121) Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993 Mar; 43(3 Pt 1):461-7.
- (122) Boreas AM, Lodder J, Kessels F, de Leeuw PW, Troost J. Prognostic value of blood pressure in acute stroke. *J Hum Hypertens* 2002 Feb; 16(2):111-6.
- (123) Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001 Dec; 19(12):2127-34.
- (124) Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke* 2000 Feb; 31(2):463-8.
- (125) Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004 Feb; 255(2):257-65.
- (126) Christensen H, Meden P, Overgaard K, Boysen G. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. *Acta Neurol Scand* 2002 Sep; 106(3):142-7.
- (127) Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003 Jan 27; 163(2):211-6.
- (128) Bhalla A, Wolfe CD, Rudd AG. The effect of 24 h blood pressure levels on early neurological recovery after stroke. *J Intern Med* 2001 Aug; 250(2):121-30.

- (129) Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Apr; 72(4):467-72.
- (130) Harper G, Fotherby MD, Panayiotou BJ, Castleden CM, Potter JF. The changes in blood pressure after acute stroke: abolishing the 'white coat effect' with 24-h ambulatory monitoring. *J Intern Med* 1994 Apr; 235(4):343-6.
- (131) Coats AJ. Reproducibility or variability of casual and ambulatory blood pressure data: implications for clinical trials. *J Hypertens Suppl* 1990 Dec; 8(6):S17-S20.
- (132) Pickering TG. Blood pressure measurement and detection of hypertension. *Lancet* 1994 Jul 2; 344(8914):31-5.
- (133) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003 Jun 12; 348(24):2407-15.
- (134) Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Synetos A, Manios E, Vassilopoulou S, et al. Blood pressure course in acute ischaemic stroke in relation to stroke subtype. *Blood Press Monit* 2004; 9(3):107-14.
- (135) Vemmos KN, Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N, Manios E, Kotsis V, et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens* 2004; 18(4):253-9.
- (136) Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Kotsis V, et al. Association between 24-h blood pressure monitoring variables and brain oedema in patients with hyperacute stroke. *J Hypertens* 2003; 21(11):2167-73.
- (137) Sartori M, Benetton V, Carraro AM, Calo LA, Macchini L, Giantin V, et al. Blood pressure in acute ischemic stroke and mortality: a study with noninvasive blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2006 Aug; 11(4):199-205.
- (138) Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997 Jul; 28(7):1401-5.
- (139) Castilla-Guerra L, Espino-Montoro A, Fernandez-Moreno MC, Lopez-Chozas JM. Abnormal blood pressure circadian rhythm in acute ischaemic stroke: are lacunar strokes really different? *Int J Stroke* 2009 Aug; 4(4):257-61.
- (140) Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN, Fotherby MD, Robinson TG, Potter JF. Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase. *Stroke* 1998 Aug; 29(8):1519-24.
- (141) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kasai T, Ozasa K. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 2002 Jan; 33(1):297-305.
- (142) Eveson DJ, Robinson TG, Potter JF. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens* 2007 Mar; 20(3):270-7.

- (143) Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD, Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006 Jun 27; 66(12):1878-81.
- (144) Ritter MA, Kimmeyer P, Heuschmann PU, Dziewas R, Dittrich R, Nabavi DG, et al. Blood pressure threshold violations in the first 24 hours after admission for acute stroke: frequency, timing, predictors, and impact on clinical outcome. *Stroke* 2009 Feb; 40(2):462-8.
- (145) Aiyagari V, Gujjar A, Zazulia AR, Diringer MN. Hourly blood pressure monitoring after intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke: does everyone need it? *Stroke* 2004 Oct; 35(10):2326-30.
- (146) Marcheselli S, Cavallini A, Tosi P, Quaglini S, Micieli G. Impaired blood pressure increase in acute cardioembolic stroke. *J Hypertens* 2006 Sep; 24(9):1849-56.
- (147) Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993 Oct; 11(10):1133-7.
- (148) Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987 Feb; 5(1):93-8.
- (149) Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD, Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006 Jun 27; 66(12):1878-81.
- (150) Delgado-Mederos R, Ribo M, Rovira A, Rubiera M, Munuera J, Santamarina E, et al. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2008 Aug 19; 71(8):552-8.
- (151) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998 Mar; 29(3):570-6.
- (152) Lip GY, Zarifis J, Farooqi IS, Page A, Sagar G, Beevers DG. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Stroke* 1997 Jan; 28(1):31-5.
- (153) Sander D, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994 Sep; 25(9):1730-7.
- (154) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Satoi H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995 May; 26(5):829-33.
- (155) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988 Aug 13; 2(8607):397.

- (156) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990 Dec; 16(6):692-9.
- (157) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992 Aug; 10(8):875-8.
- (158) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994 Dec; 24(6):793-801.
- (159) Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 1995 Aug; 26(8):1373-8.
- (160) Deokule S, Weinreb RN. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008 Jun; 43(3):302-7.
- (161) Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993 Sep; 24(9):1372-5.
- (162) Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991 Apr; 22(4):527-30.
- (163) Britton M, Carlsson A, de FU. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986 Sep; 17(5):861-4.
- (164) Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998 Sep; 29(9):1850-3.
- (165) Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999 Aug; 17(8):1065-72.
- (166) Dawson SL, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000 Mar; 10(2):126-32.
- (167) Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009 Jul; 40(7):2442-9.
- (168) Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, Fischer U, Nedeltchev K, Remonda L, et al. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005 Feb; 36(2):264-8.
- (169) Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000 Jun; 31(6):1250-5.

- (170) Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke* 1999 Dec;30(12):2631-6.
- (171) Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003 Oct; 34(10):2420-5.
- (172) Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010 Aug; 9(8):767-75.
- (173) Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD000039.
- (174) Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Effect of antihypertensive agents on cerebral blood flow and flow velocity in acute ischaemic stroke: systematic review of controlled studies. *J Hypertens* 2008 Jun; 26(6):1058-64.
- (175) Geeganage C, Bath PM. Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7):CD002839.
- (176) Walters MR, Bolster A, Dyker AG, Lees KR. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke* 2001 Feb; 32(2):473-8.
- (177) Walters M, Muir S, Shah I, Lees K. Effect of perindopril on cerebral vasomotor reactivity in patients with lacunar infarction. *Stroke* 2004 Aug; 35(8):1899-902.
- (178) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003 Jul; 34(7):1699-703.
- (179) Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002 Nov 11; 162(20):2313-21.
- (180) Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006 Apr; 24(4):603-10.
- (181) King DE, Everett CJ, Mainous AG, III, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006 Aug; 19(8):796-800.
- (182) Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni

- (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007 Jan; 49(1):40-7.
- (183) Myers MG, Norris JW, Hachniski VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981 Mar; 12(2):200-4.
- (184) Katz-Leurer M, Shochina M. Heart Rate Variability (HRV) parameters correlate with motor impairment and aerobic capacity in stroke patients. *NeuroRehabilitation* 2005; 20(2):91-5.
- (185) Toyoda K, Okada Y, Fujimoto S, Hagiwara N, Nakachi K, Kitazono T, et al. Blood pressure changes during the initial week after different subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2006 Oct; 37(10):2637-9.
- (186) Ahmed N, Wahlgren G. High initial blood pressure after acute stroke is associated with poor functional outcome. *J Intern Med* 2001 May; 249(5):467-73.
- (187) Armario P, Martin-Baranera M, Miguel CL, Hernandez Del RR, Iribarnegaray E, Pintado S, et al. Blood pressure in the initial phase of acute ischaemic stroke: evolution and its role as an independent prognosis factor at discharge and after 3 months of follow-up. *Blood Press* 2008; 17(5-6):284-90.
- (188) Leira R, Millan M, Diez-Tejedor E, Blanco M, Serena J, Fuentes B, et al. Age determines the effects of blood pressure lowering during the acute phase of ischemic stroke: the TICA study. *Hypertension* 2009 Oct; 54(4):769-74.
- (189) Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997 Jul 1; 96(1):308-15.
- (190) Glasser SP. On arterial physiology, pathophysiology of vascular compliance, and cardiovascular disease. *Heart Dis* 2000 Sep; 2(5):375-9.
- (191) Abboud H, Labreuche J, Plouin F, Amarenco P. High blood pressure in early acute stroke: a sign of a poor outcome? *J Hypertens* 2006 Feb; 24(2):381-6.
- (192) Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001 Dec; 19(12):2127-34.
- (193) Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD, Jr. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005 Oct 25; 65(8):1179-83.
- (194) Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005 Apr; 36(4):891-901.
- (195) Arboix A, Marti-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother* 2009 Feb; 9(2):179-96.

- (196) Clavier I, Hommel M, Besson G, Noelle B, Perret JE. Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts. A hospital-based study. *Stroke* 1994 Oct; 25(10):2005-9.
- (197) Salgado AV, Ferro JM, Gouveia-Oliveira A. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke* 1996 Apr; 27(4):661-6.
- (198) Samuelsson M, Soderfeldt B, Olsson GB. Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke* 1996 May; 27(5):842-6.
- (199) Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K. Association between pulse pressure values during the acute stroke stage and stroke outcome. *Stroke* 2004 Nov; 35(11):2436.
- (200) Arboix A, Vericat MC, Pujades R, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M. Cardioembolic infarction in the Sagrat Cor-Alianza Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand* 1997 Dec; 96(6):407-12.
- (201) Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983 Aug; 106(2):284-91.
- (202) Meurer WJ, Sanchez BN, Smith MA, Lisabeth LD, Majersik JJ, Brown DL, et al. Predicting ischaemic stroke subtype from presenting systolic blood pressure: the BASIC Project. *J Intern Med* 2009 Mar; 265(3):388-96.
- (203) Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Jr., Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000 Apr; 35(5):1256-62.
- (204) Shimizu H, Murakami Y, Inoue S, Ohta Y, Nakamura K, Katoh H, et al. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2002 Apr; 33(4):1005-10.
- (205) Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19(3):157-64.
- (206) Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004 Feb; 35(2):363-4.
- (207) Lees KR, Walters MR. Acute stroke and diabetes. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 Suppl 1:9-14.
- (208) Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997 May 3; 314(7090):1303-6.
- (209) Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Monting J, Schumacher M, et al. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous

- thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(2):89-94.
- (210) Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. *Stroke* 2003 May; 34(5):1235-41.
- (211) Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 1999 Jan 30; 353(9150):376-7.
- (212) Mitchell A, Kirckpatrick P. Hyperglycaemia after acute stroke. May occur as result of neuroendocrine response. *BMJ* 1997 Sep 27; 315(7111):810-1.
- (213) Di BP, Di FL, Di GL, Russo P, Scala A, Iovine C, et al. Impact of known and unknown diabetes on in-hospital mortality from ischemic stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003 Jun; 13(3):148-53.
- (214) Fuentes B, Castillo J, San JB, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyemia in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke* 2009 Feb; 40(2):562-8.
- (215) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001 Oct; 32(10):2426-32.
- (216) Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004 Jan; 35(1):122-6.
- (217) Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002 Jul 9; 59(1):67-71.
- (218) Stollberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med* 2005; 37(5):357-64.
- (219) Farrokhnia N, Bjork E, Lindback J, Terent A. Blood glucose in acute stroke, different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients? *Acta Neurol Scand* 2005 Aug; 112(2):81-7.
- (220) Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(4):311-37.
- (221) Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007 May; 6(5):397-406.

- (222) Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002 Apr; 33(4):1041-7.
- (223) Smith EE, Shobha N, Dai D, Olson DM, Reeves MJ, Saver JL, et al. Risk score for in-hospital ischemic stroke mortality derived and validated within the Get With the Guidelines-Stroke Program. *Circulation* 2010 Oct 12; 122(15):1496-504.
- (224) Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke* 2007 Jun; 38(6):1820-5.
- (225) Predicting outcome after acute ischemic stroke: an external validation of prognostic models. *Neurology* 2004 Feb 24; 62(4):581-5.
- (226) Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 2004 Jan; 35(1):158-62.
- (227) Solberg OG, Dahl M, Mowinckel P, Stavem K. Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke. *J Neurol* 2007 Oct; 254(10):1376-83.
- (228) Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fischer J. A prognostic index for 30-day mortality after stroke. *J Clin Epidemiol* 2001 Aug; 54(8):766-73.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA OXFORDSHIRE COMMUNITY STROKE

A. Infarto total de la circulación anterior o TACI (total anterior circulation infarction). Cuando el déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidades superiores e inferiores
3. Hemianopsia homónima

B. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (partial anterior circulation infarction). Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
2. Dos de los tres criterios de TACI
3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (déficit limitado a una sola extremidad)

C. Infarto lacunar o LACI (lacunar infarction). Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:

1. Síndrome motor puro que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)
2. Síndrome sensitivo puro que afecta a dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)
3. Síndrome sensitivo motor puro que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)
4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral
5. Disartria-mano torpe
6. Movimientos anormales focales y agudos

D. Infarto en la circulación posterior o POCI (posterior circulation infarction). Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral
2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral
3. Enfermedad oculomotora
4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (hemiparesia-ataxia)
5. Hemianopsia homónima aislada

ANEXO 2. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

0 Sin síntomas.

1 Sin incapacidad importante.

Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.

2 Incapacidad leve Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.

3 Incapacidad moderada Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma necesitando alguna ayuda).

4 Incapacidad moderadamente severa. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).

5 Incapacidad severa, totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.

6 Muerte

ANEXO 3. INDICE DE BARTHEL

1. COMER

- 10 Independiente. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
- 5 Necesita ayuda. Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo
- 0 Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona

2. LAVARSE (BAÑARSE)

- 5 Independiente. Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente
- 0 Dependiente. Necesita alguna ayuda o supervisión

3. VESTIRSE

- 10 Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda
- 5 Necesita ayuda. Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
- 0 Dependiente

4. ARREGLARSE

- 5 Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona
- 0 Dependiente. Necesita alguna ayuda

5. DEPOSICIÓN (Valorar la semana previa)

- 10 Continente. Ningún episodio de incontinencia
- 5 Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios
- 0 Incontinente

6. MICCIÓN (Valorar la semana previa)

- 10 Continente. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo
- 5 Accidente ocasional. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos
- 0 Incontinente

7. USAR EL RETRETE

- 10 Independiente. Entra y sale solo y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona
- 5 Necesita ayuda. Capaz de manejarse con pequeña ayuda: es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo
- 0 Dependiente. Incapaz de manejarse sin ayuda mayor

8. TRASLADO AL SILLON/CAMA

- 15 Independiente. No precisa ayuda
- 10 Mínima ayuda. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física
- 5 Gran ayuda. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada
- 0 Dependiente. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado

9. DEAMBULACIÓN

- 15 Independiente. Puede andar 50 m, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo
- 10 Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa utilizar andador
- 5 Independiente. (En silla de ruedas) en 50 m. No requiere ayuda o supervisión
- 0 Dependiente

10. SUBIR / BAJAR ESCALERAS

- 10 Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona
- 5 Necesita ayuda. Precisa ayuda o supervisión
- 0 Dependiente. Incapaz de salvar escalones

Evalúa diez actividades básicas de la vida diaria clasificando a los pacientes en:

INDEPENDIENTE: 100 puntos (95 si permanece en silla de ruedas)

DEPENDIENTE LEVE: > 60 puntos

DEPENDIENTE MODERADO: 40-55 puntos

DEPENDIENTE GRAVE: 20-35 puntos

DEPENDIENTE TOTAL: < 20 puntos

ANEXO 4. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

- | | |
|--|--|
| 1a. Estado de conciencia | 6a. Fuerza miembro inferior derecho |
| 0 Alerta | 0 Normal (5/5) |
| 1 Somnoliento | 1 Paresia leve (4/5) |
| 2 Estuporoso | 2 Paresia moderada (3/5) |
| 3 Coma (con o sin decorticación o descerebración) | 3 Paresia severa (2/5) |
| | 4 Paresia muy severa (1/5) |
| 1b. Orientación | 6b. Fuerza miembro inferior izquierdo |
| 0 Bien orientado en las 3 esferas | 0 Normal (5/5) |
| 1 Orientado parcialmente | 1 Paresia leve (4/5) |
| 2 Totalmente desorientado o no responde | 2 Paresia moderada (3/5) |
| | 3 Paresia severa (2/5) |
| 1c. Obediencia a órdenes sencillas | 4 Paresia muy severa (1/5) |
| 0 Abre y cierra los ojos al ordenárselo | 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) |
| 1 Obedece parcialmente | |
| 2 No obedece órdenes | 7. Ataxia |
| | 0 Sin ataxia |
| 2. Mirada conjugada | 1 Presente en un miembro |
| 0 Normal | 2 Presente en dos miembros |
| 1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada | |
| 2 Desviación forzada de la mirada conjugada | 8. Sensibilidad |
| | 0 Normal |
| 3. Campos visuales | 1 Hipoestesia leve a moderada |
| 0 Normal | 2 Hipoestesia severa o anestesia |
| 1 Hemianopsia parcial | |
| 2 Hemianopsia completa | 9. Lenguaje |
| 3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical) | 0 Normal |
| | 1 Afasia leve a moderada |
| 4. Paresia facial | 2 Afasia severa |
| 0 Ausente | 3 Autista con ausencia de lenguaje oral |
| 1 Paresia leve | |
| 2 Paresia severa o parálisis total | 10. Disartria |
| | 0 Articulación normal |
| 5a. Fuerza miembro superior derecho | 1 Disartria leve a moderada |
| 0 Normal (5/5) | 2 Disartria severa, habla incomprensible |
| 1 Paresia leve (4/5) | 9 Intubado o no evaluable |
| 2 Paresia moderada (3/5) | |
| 3 Paresia severa (2/5) | 11. Atención |
| 4 Paresia muy severa (1/5) | 0 Normal |
| 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) | 1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos |
| | 2 Hemi-inatención severa |
| 5b. Fuerza miembro superior izquierdo | |
| 0 Normal (5/5) | PUNTUACION NIHSS PARA ICTUS: |
| 1 Paresia leve (4/5) | 1: déficit mínimo |
| 2 Paresia moderada (3/5) | 1-5: déficit ligero |
| 3 Paresia severa (2/5) | 5-15: déficit moderado |
| 4 Paresia muy severa (1/5) | 15-20: déficit importante |
| 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) | > 20: déficit grave |